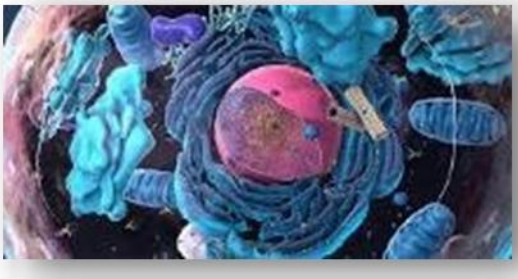
APO 4

Biología Celular y del Desarrollo

Núcleo



El núcleo es una de las estructuras que caracteriza a las células eucariotas (eu: verdadero y karios: núcleo). Es el compartimento celular donde se encuentra el ADN y toda la maquinaria necesaria para transcribir su información a ARN. En esta APO se estudian los ácidos nucleicos y los componentes del compartimiento nuclear.

Contenidos

Núcleo

- Variaciones en forma, número, posición y tamaño del núcleo en células animales.
- Envoltura nuclear: estructura, ultraestructura y funciones. Complejo del poro y lámina fibrosa. Matriz nuclear.
- Cromatina: estructura, ultraestructura, composición química. Eucromatina y heterocromatina. Niveles de condensación de la cromatina.
- Nucléolo: estructura, ultraestructura, composición química y funciones.
- Cromosoma: concepto. El cromosoma durante la interfase. Cromosomas en la división celular: estructura. Reconocimiento de sus constituyentes: brazos, cromátides, centrómero, cinetocoro, constricciones y telómero. Cromosomas metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos.

Objetivos

- Identificar el compartimiento nuclear y sus componentes.
- Describir y relacionar la estructura y la ultraestructura del núcleo con sus funciones.
- Relacionar el nivel de condensación de la cromatina con su estado funcional.

Material de lectura

Profª. Mariana Woudwyk

A) CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE ÁCIDOS NUCLEICOS
B) NÚCLEO

A) CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE ÁCIDOS NUCLEICOS

Para estudiar el núcleo de la célula eucariota y los procesos que en él ocurren, primero es fundamental comprender la estructura y la función de los **ÁCIDOS NUCLEICOS**, macromoléculas de una enorme importancia biológica. Como hemos visto, existen dos clases de ácidos nucleicos: el **ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO (ADN)** y el **ÁCIDO RIBONUCLEICO (ARN)**; son las principales moléculas que participan en el flujo de la información genética y están presentes en todos los seres vivos. Ambos ácidos nucleicos son polímeros de **NUCLEÓTIDOS**, motivo por el que también se los denomina **polinucleótidos.**

Los nucleótidos son moléculas formadas por una **base nitrogenada**, una **pentosa** (monosacárido de cinco átomos de carbono) y 1, 2 o 3 **grupos fosfato** (denominados nucleótidos monofosfato, difosfato o trifosfato, respectivamente).

Las **BASES NITROGENADAS** son moléculas planas con forma de anillo que, además de carbono e hidrógeno, contienen átomos de nitrógeno. Según deriven de la *purina* o de la *pirimidina* se clasifican, respectivamente, en: **bases púricas**, las cuales poseen dos anillos fusionados entre sí, o **bases pirimídicas**, aquellas que tienen un solo anillo (Fig. 1).

Las **BASES PÚRICAS** son la **adenina** (**A**) y la **guanina** (**G**), mientras que las **PIRIMÍDICAS** son la **citosina** (**C**), la **timina** (**T**) y el **uracilo** (**U**). La **A**, la **G** y la **C** se encuentran tanto en el ADN como en el ARN, mientras que la **T** es exclusiva del ADN y el **U** del ARN (Fig. 1).

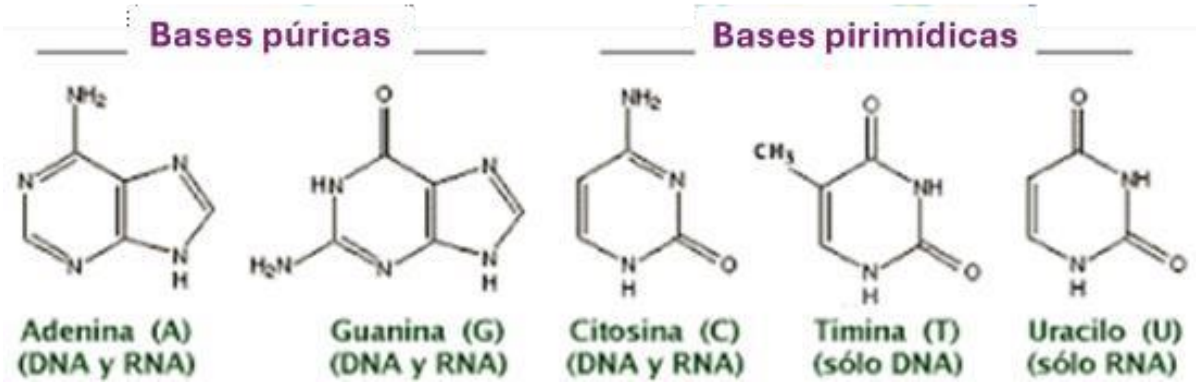


Figura 1: Bases púricas y pirimídicas presentes en los ácidos nucleicos. Obsérvese la estructura de las bases púricas con dos anillos y las pirimídicas con uno.

Las **PENTOSAS** que forman parte de los nucleótidos de ambos tipos de ácidos nucleicos son diferentes: en el **ADN** se trata de la **β-D-desoxirribosa** y en el **ARN** de la **β-D-ribosa** (Fig. 2).

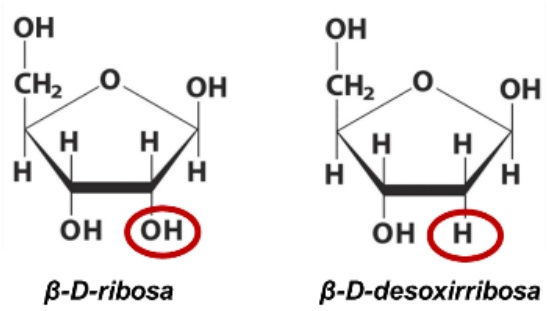


Figura 2: Estructura química de las pentosas que forman parte de los nucleótidos del ARN y ADN. (β-D-ribosa y β-D-desoxirribosa, respectivamente). Nótese que la desoxirribosa tiene un átomo de oxígeno menos.

La unión de una pentosa (sin el fosfato) con una base nitrogenada se denomina **NUCLEÓSIDO**. Los nucleósidos se nombran de acuerdo con la base nitrogenada que los forma; así, el nucleótido que contiene **adenina** y una pentosa se denomina **adenosina**, mientras que el formado por **guanina** se denomina **guanosina** (Fig. 3).

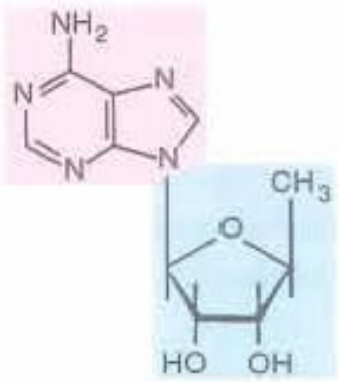


Figura 3: Estructura química del nucleósido adenosina. La base nitrogenada que forma parte de su estructura es la adenina.

Los monómeros de nucleótidos que forman los ácidos nucleicos se unen entre sí por medio de **enlaces fosfodiéster**. Este nombre se debe a que las uniones entre un oxhidrilo (-OH) y un grupo ácido son **uniones ésteres.** Los **FOSFATOS** derivan del **ácido fosfórico** (H_3PO_4) que se ha ionizado. Se trata de una unión covalente en la que los grupos fosfato unen el carbono 3' de la pentosa de un nucleótido con el carbono 5' de la pentosa del nucleótido siguiente. De esta forma, una cadena de nucleótidos tiene **dirección**, en un extremo se encuentra una pentosa con el carbono 5' libre (extremo 5´) y en el otro, el -OH libre en el carbono 3´de otra pentosa (extremo 3´) (Fig. 4).

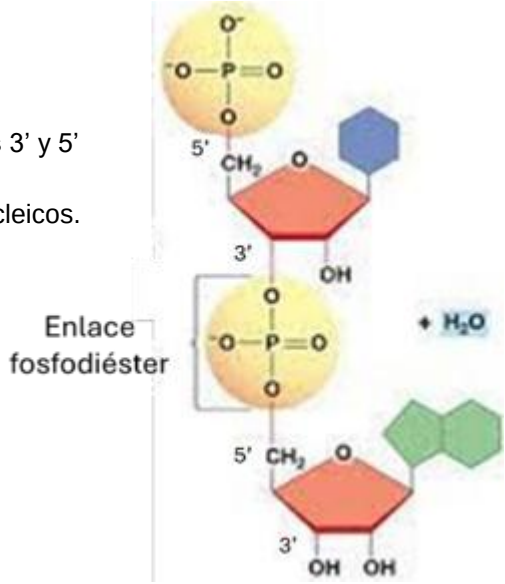


Figura 4: Enlaces fosfodiéster (círculos) entre los carbonos 3' y 5' de las pentosas contiguas en la polimerización de los ácidos nucleicos.

Es importante destacar que los **NUCLEÓTIDOS** no sólo constituyen los monómeros que forman los ácidos nucleicos, sino que también participan en diversas **funciones celulares**. Como veremos en siguientes APO, intervienen como coenzimas en reacciones de oxidorreducción (NAD^+, FAD, $NADP^+$), transferencia de energía (ATP, GTP), señalización intracelular (AMPc) y rutas biosintéticas, entre otros procesos metabólicos. Por ejemplo, los nucleótidos trifosfato[1], como **adenosina trifosfato** (**ATP**) (Fig. 5) o **guanosina trifosfato** (**GTP**), poseen gran cantidad de energía en sus uniones entre fosfatos.

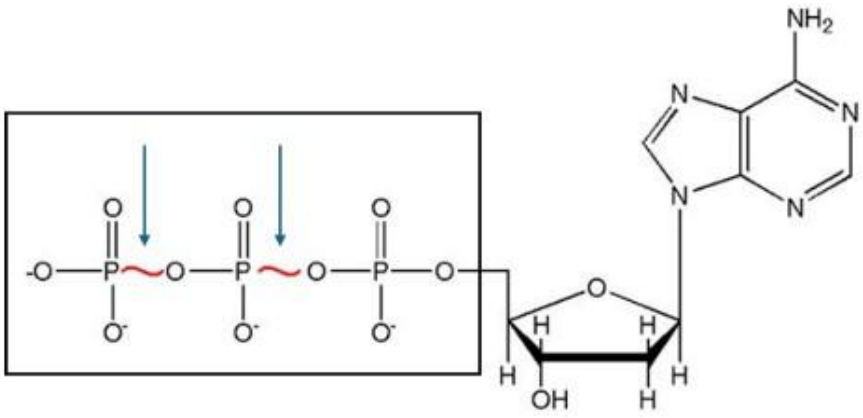


Figura 5: Estructura química del ATP (adenosina trifosfato). *Recuadro*: tres grupos fosfato. *Flechas*: uniones de alta energía entre los grupos fosfato.

[1] Se denomina nucleótido trifosfato a aquellos nucleótidos que en su molécula poseen tres grupos fosfato unidos entre sí mediante enlaces de alta energía.

El modelo para explicar la estructura del ADN fue propuesto en 1953 por Watson y Crick, sobre la base de los estudios de difracción de rayos X de Franklin y Wilkins. Este modelo permite explicar las propiedades químicas y biológicas del ADN, cómo ocurre su replicación y la transmisión de los caracteres hereditarios, como se verá más adelante.

La **MOLÉCULA DE ADN** es una **doble cadena helicoidal antiparalela**, es decir, una sola molécula está formada por dos cadenas de nucleótidos enfrentadas, que forman una hélice (con giro hacia la derecha) y tienen direcciones opuestas. Esto último quiere decir que las dos cadenas se disponen de forma tal que el extremo 3' de una se enfrenta al extremo 5' de la otra (Fig. 6).

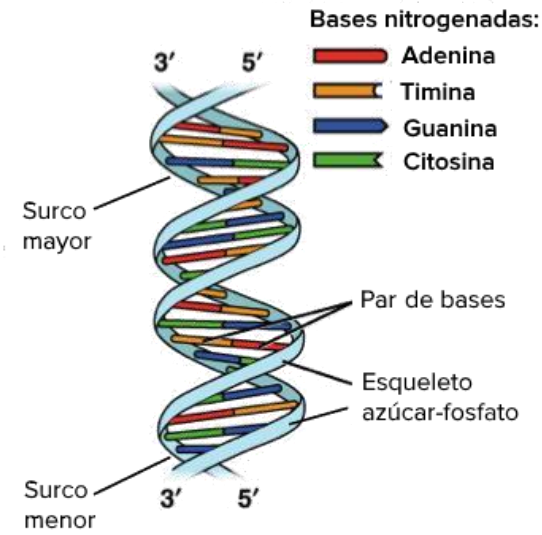


Figura 6: Representación esquemática de la "doble hélice", el modelo e Watson y Crick para explicar la estructura de la molécula de ADN.

Las pentosas y los fosfatos se ubican en los lados y las bases nitrogenadas se localizan en el centro de la doble hélice. Además, las bases de una cadena y otra se unen entre sí mediante **puentes de hidrógeno**. Como entre las pentosas de las cadenas opuestas existe una distancia fija, dentro de la estructura solamente pueden establecerse ciertos pares de bases y no otros. Así, la C se une siempre con la G, mediante tres puentes de hidrógeno, y la T con la A, mediante dos (Fig. 7). Por ejemplo, si en una de las cadenas de la molécula de ADN se encuentra esta secuencia de bases: ATACCG, en la opuesta la secuencia será: TATGGC. Esto se debe a que las bases **C y G**, y **A y T** son **complementarias**.

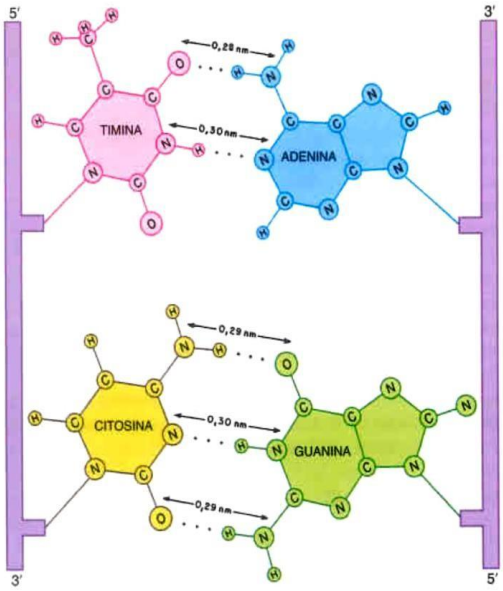


Figura 7: Apareamiento de las bases nitrogenadas en la molécula de ADN. La cadena de desoxirribosas y fosfatos se muestra como una línea gruesa (lila) a los laterales de las bases. Los

3 puntos entre una base nitrogenada púrica y una pirimídica representan los puentes de hidrógeno.

En las **células eucariotas**, la mayoría del **ADN** se encuentra en el núcleo celular (ADN nuclear), pero existe una pequeña cantidad de ADN que se encuentra en las mitocondrias (ADN mitocondrial). Los cloroplastos de las células vegetales también contienen ADN.

Las **funciones del ADN** son el **almacenamiento** y la **transmisión de la información genética**. Esa información está contenida en el orden en que se encuentran los nucleótidos del ADN, en otras palabras, está "codificada" por la secuencia de bases nitrogenadas que componen las cadenas de la molécula.

Es importante tener en cuenta que la transmisión de la información genética ocurre en dos "niveles". Por un lado, la información genética fluye durante la vida de la célula, mediante procesos que estudiaremos con el nombre de **dogma de la biología molecular** (Fig. 8). La información contenida en la secuencia de bases del ADN es "leída y copiada" durante el proceso de **TRANSCRIPCIÓN**, en el que una de las dos cadenas del ADN actúa como molde para que la enzima ARN polimerasa sintetice una molécula de ARN complementaria, formada por una sola cadena. Luego, la secuencia del ARN es traducida a otro "lenguaje", el de los aminoácidos. Es decir, a partir de la información que contiene el ARN se polimeriza una secuencia correspondiente de aminoácidos durante la síntesis de proteínas, proceso que, justamente, se denomina **TRADUCCIÓN.** No todas las secuencias de bases que contiene el ADN poseen información útil para la célula. La información que la célula utiliza se encuentra en algunos fragmentos del ADN, denominados **GENES**. Por lo tanto, un gen es un segmento de ADN que contiene información para la síntesis de una proteína o de un ARN. Es la porción de la molécula de ADN que se transcribe.

Figura 8: Dogma central de la Biología Molecular. *Flechas continuas*: procesos de transmisión de la información genética que ocurren en todas las células (replicación del ADN, transcripción y traducción). *Flechas discontinuas*: son procesos excepcionales, como la transcripción inversa o retrotranscripción que ocurre en algunos virus (sintetizan ADN a partir de una molécula de ARN).

Por otro lado, la información genética también se trasmite entre generaciones, tanto en el nivel celular como en los individuos pluricelulares. Cuando una célula se divide, transmite la información genética contenida en el ADN a las células hijas. Para ello, es necesario que antes de la división celular el ADN **se replique**, es decir, que se produzcan dos copias idénticas de esa información (**REPLICACIÓN DEL ADN**), que luego serán repartidas entre las dos células hijas durante la división.

Anteriormente se mencionó que una de las cadenas del ADN puede actuar como molde para la transcripción (síntesis de ARN). El **ARN** es otro ácido nucleico, que presenta algunas diferencias con el ADN. Como ya vimos, contiene uracilo en lugar de timina y la pentosa de sus nucleótidos es la ribosa. Además, la molécula de ARN está formada por una sola cadena de nucleótidos, es decir, es monocatenaria (Fig. 9).

En la célula existen distintos tipos de ARN[2] con diferente estructura y función:

- **ARN ribosómicos** (ARNr): son los principales componentes de los ribosomas (las estructuras en las se sintetizan las proteínas), se sintetizan en el nucléolo, pero cumplen su función en el citoplasma;
- **ARN mensajeros** (ARNm): actúan como transportadores de la información genética desde el ADN (núcleo) hasta el ribosoma (citosol), para la síntesis de las proteínas y establece la secuencia de aminoácidos que tendrán las proteínas;

[2] Los tres tipos principales de ARN (ARNr, ARNm y ARNt) participan en la síntesis de proteínas (traducción).

- **ARN de transferencia** (ARNt): transportan los aminoácidos hacia el ribosoma para la síntesis de proteínas y traducen la información contenida en el ARNm como secuencia de nucleótidos a las secuencias específicas de aminoácidos que forman a las proteínas;
- **otros tipos de ARN** participan de procesos regulatorios y algunos actúan como enzimas.

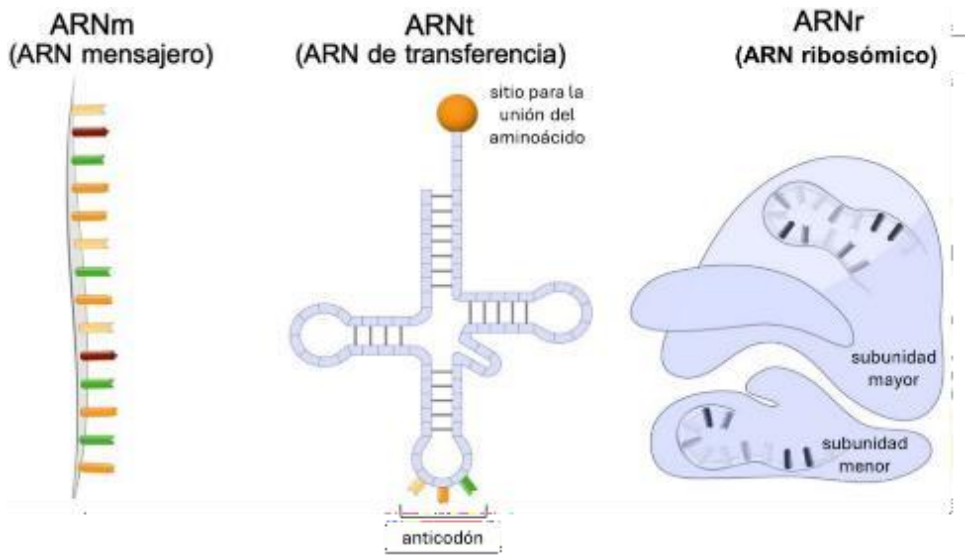


Figura 9: Representación esquemática de los principales tipos de ARN y sus particularidades.

B) NÚCLEO

En ocasiones el núcleo es llamado núcleo interfásico. Para comprender a qué nos referimos cuando decimos "*núcleo interfásico*" es necesario definir algunos términos. La palabra **INTERFASE** se refiere a un momento del ciclo celular en el que la célula no se está dividiendo. El **CICLO CELULAR** puede considerarse como una sucesión de etapas o fases por las que transcurre la vida de una célula. Está constituido por dos grandes etapas: la **interfase** (que a su vez comprende las fases G1, S y G2) y la **división celular** (M), las cuales se suceden cronológicamente (Fig. 10). Durante la **interfase**, la célula realiza sus funciones específicas, crece, tiene una alta actividad de síntesis de sustancias y replica su ADN, entre otras cosas. En esta APO estudiaremos el núcleo celular durante esta etapa, mientras que más adelante veremos los cambios que ocurren durante la división celular.

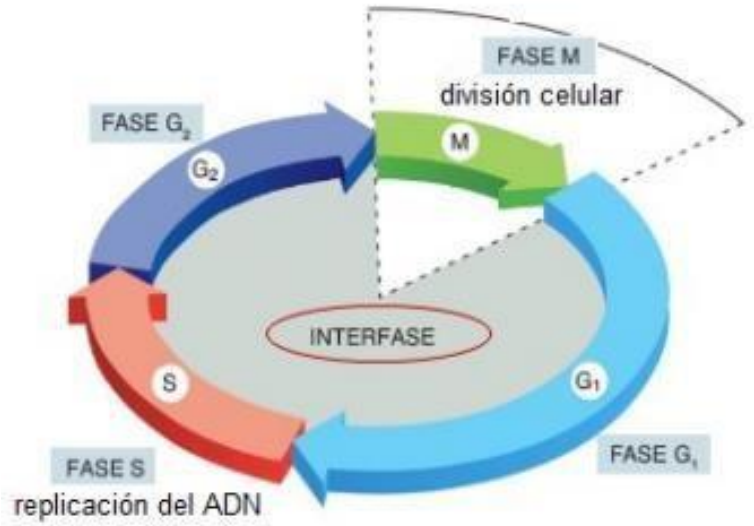


Figura 10: Etapas del ciclo celular.

El **NÚCLEO** es una de las estructuras que caracteriza a las células eucariotas (*eu*: verdadero y *karios*: núcleo). Es el compartimento[3] donde se encuentra el ADN y toda la maquinaria necesaria para transcribir su información a ARN. Como veremos en las APO 5 y 6, esto permite que el núcleo controle y regule las actividades celulares.

El núcleo puede tener distintas características (Fig. 11). En los diferentes tipos celulares existen variaciones de:

- **forma**: los núcleos pueden ser esféricos, ovales, aplanados, irregulares, lobulados;
- **tamaño**: aunque la cantidad de ADN es la misma en todas las células de un organismo (con algunas excepciones), el tamaño del núcleo puede variar ya que se adapta al volumen y a la actividad celular;
- **ubicación**: generalmente se ubican en el centro de la célula, pero también pueden ser periféricos o excéntricos;
- **cantidad**: puede haber un solo núcleo por célula (células mononucleadas), dos (células binucleadas) o más (células multinucleadas).

Tanto la posición como el movimiento de los núcleos están regulados por el citoesqueleto.

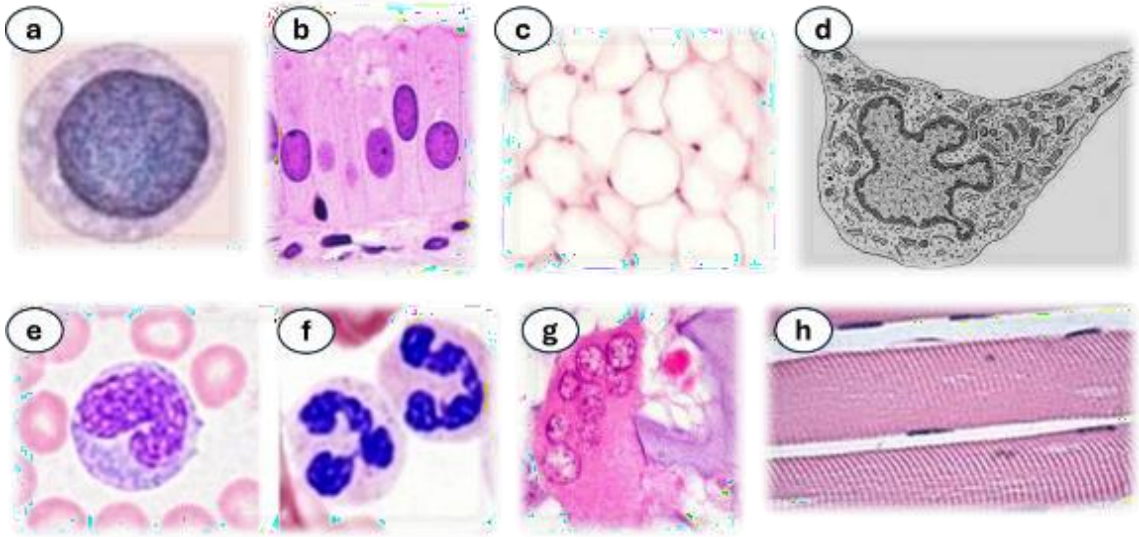


Figura 11: Variaciones morfológicas del núcleo celular. a) núcleo esférico y central; b) núcleo oval; c) núcleo aplanado y periférico (desplazado por la gran gota lipídica del adipocito); d) núcleo irregular; e) núcleo arriñonado; f) núcleo único y lobulado; g) célula multinucleada; h) núcleos aplanados, periféricos y múltiples.

Los principales componentes del **núcleo** de una célula en interfase que vamos a estudiar son la **envoltura nuclear** y la **cromatina**.

1- Envoltura nuclear o carioteca

La **ENVOLTURA NUCLEAR** es la estructura que rodea y delimita al núcleo. Está compuesta por dos membranas concéntricas (membrana nuclear externa e interna). La **membrana nuclear externa** se continúa con la membrana del RER y, al igual que éste, posee ribosomas adheridos en su cara citosólica. Está "reforzada" externamente por proteínas fibrosas que se unen a ella y al citoesqueleto. La **membrana nuclear interna** posee proteínas transmembrana específicas que interactúan con la lámina nuclear y con la cromatina, componentes que estudiaremos en los apartados siguientes. Entre ambas membranas se encuentra un espacio o luz denominado **cisterna perinuclear**, que se continúa con la luz del RER (Fig. 12).

[3] Recordemos que en las células eucariotas existen dos compartimientos principales: núcleo y citoplasma. Este último a su vez, está formado por el citosol y las organelas membranosas

En algunos sitios las membranas externa e interna se continúan una con la otra y dejan unas aberturas que comunican directamente el núcleo con el citosol. En estas aberturas se encuentran los **poros nucleares** o **complejos del poro**, formados por proteínas denominadas nucleoporinas (Fig. 12). El poro nuclear es uno de los complejos proteicos más grandes de la célula. Su función principal es permitir el transporte de diversas moléculas entre el citoplasma y el núcleo, en ambos sentidos, pero de una manera específica y regulada. Los poros nucleares son muy numerosos en las células que requieren un alto tránsito de sustancias entre el núcleo y el citoplasma. Su interior es acuoso y permite el paso libre de iones y pequeñas moléculas como nucleótidos y péptidos, pero restringe el movimiento de moléculas de mayor tamaño. Las proteínas (ej., histonas), el ARNt, el ARNm y las subunidades ribosómicas son transportados de forma selectiva y regulada, por medio de un proceso que requiere energía. El transporte en los poros nucleares es bidireccional. Hacia el interior del núcleo se transportan proteínas para la replicación del ADN (histonas, proteínas no histónicas, ADN polimerasas), proteínas para la transcripción (ARN polimerasas, factores de transcripción) y proteínas ribosómicas, que fueron sintetizadas en los ribosomas citosólicos y tienen funciones en el núcleo. También ingresan iones y nucleótidos (como el ATP, el GTP y los nucleótidos para la síntesis de ácidos nucleicos). Por otro lado, hay moléculas y complejos macromoleculares como los ARN y las subunidades ribosómicas, respectivamente, que son sintetizados en el núcleo y deben transportarse hacia el citoplasma donde cumplen su función.

Hacia el interior de la envoltura nuclear se encuentra la **LÁMINA NUCLEAR**, unida a la membrana nuclear interna por medio de diversas proteínas. Está formada por **filamentos intermedios** (proteínas láminas) que se organizan en un entramado cuya función es otorgarle forma y aportarle cohesión a la envoltura nuclear y, por lo tanto, al núcleo (Fig. 12). Además, contribuye a la organización interna del compartimiento nuclear, ya que aporta lugares de anclaje para la cromatina. Las **proteínas láminas** son los filamentos intermedios más inestables, debido a que pueden ensamblarse o desensamblarse en diferentes momentos del ciclo celular. Por ejemplo, al momento de la división o cuando la célula muere por apoptosis, la lámina nuclear se desorganiza y con ella, la envoltura nuclear.

Al igual que en el citosol, en el núcleo también hay componentes inorgánicos y orgánicos. Por lo tanto, contiene agua, solutos (iones, pequeñas moléculas) y complejos proteicos como los espliceosomas, que participan de funciones importantes como el corte y empalme del pre-ARN.

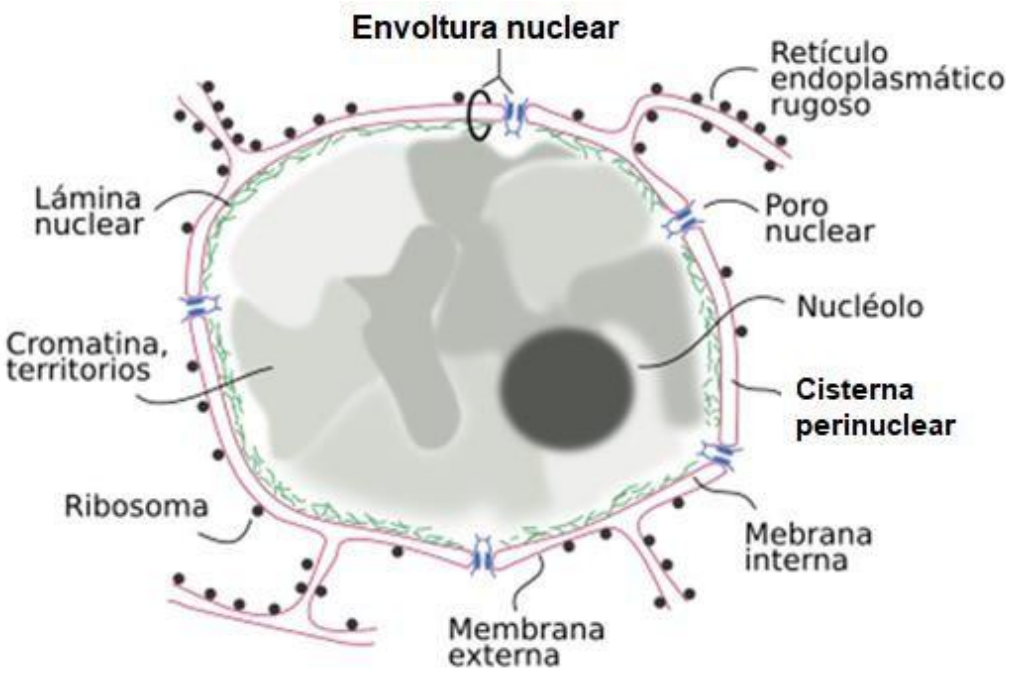


Figura 12: Principales partes del núcleo.

2- Cromatina

La **CROMATINA** es el componente del núcleo más abundante, se trata de un complejo macromolecular formado principalmente por **ADN** más todas las moléculas relacionadas con su organización, fundamentalmente proteínas **histonas**. Además, contiene **ARN** y otras proteínas denominadas en conjunto **no histónicas**. Las histonas son proteínas asociadas al ADN que determinan su organización. Hay dos tipos: las nucleosómicas que son cuatro (H2A, H2B, H3 y H4) y la histona H1. Las cuatro histonas nucleosómicas son las responsables de formar, junto con el ADN, los denominados nucleosomas, que son la unidad estructural básica de la cromatina. En menor proporción hay otras proteínas que pueden estar asociadas al ADN. Son las denominadas proteínas no histónicas, entre las se encuentran las proteínas responsables de la replicación, la transcripción, y empaquetado del ADN.

Es importante destacar que la cromatina no es una única molécula o hebra de ADN con las proteínas asociadas. Por el contrario, la cromatina incluye a varias moléculas de ADN, cuyo número varía según la especie. De hecho, cada una de esas moléculas de ADN constituye un cromosoma.

Definamos entonces qué es un **CROMOSOMA.** Se denomina así a una porción de cromatina que puede individualizarse y está formada por una molécula lineal de ADN más las proteínas asociadas.

Durante la interfase, los cromosomas -y, por lo tanto, la cromatina- pueden encontrarse más o menos descondensados, según su actividad transcripcional (**cromosomas interfásicos**). Sin embargo, el **mayor grado de condensación** ocurre en una etapa de la división celular que se denomina **metafase**, durante la cual los cromosomas pueden distinguirse como estructuras individuales con el microscopio óptico (**cromosomas metafásicos**) (Fig. 18).

Si pensamos en el **núcleo** como una mezcla desordenada y enredada de cromatina, consecuencia de la descondensación de los cromosomas, es difícil imaginar cómo la célula podría utilizar esa información contenida en el ADN, regularla y expresarla. Por el contrario, la cromatina no está dispuesta al azar en el núcleo y tampoco está plegada o compactada al azar. Cada **cromosoma interfásico** que forma parte de la cromatina ocupa un sitio específico en el núcleo, de manera constante, denominado **territorio cromosómico** (Fig. 13). Las interacciones de la cromatina con la lámina nuclear y con la membrana interna de la envoltura ayudan en esta segregación por territorios.

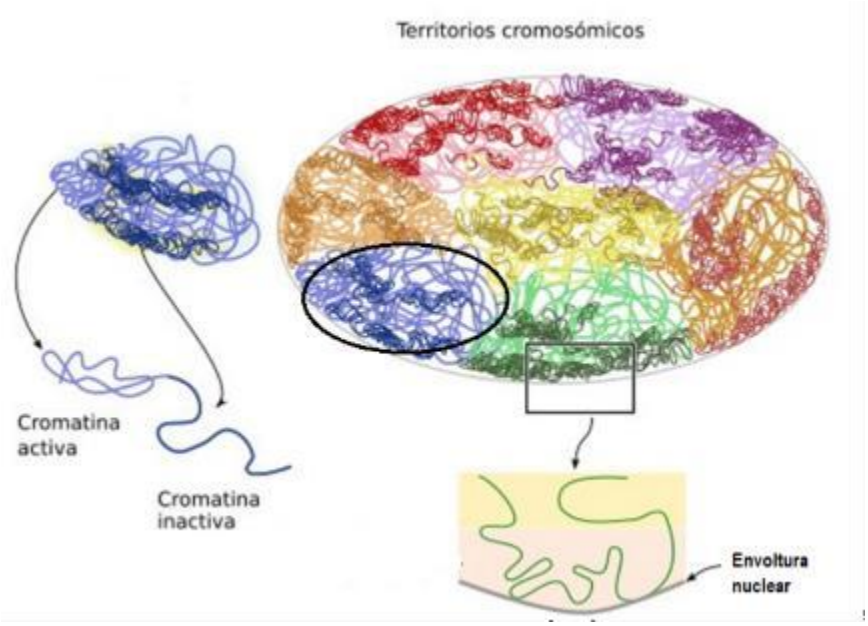


Figura 13: Esquema que representa la organización de la cromatina en un núcleo en interfase. Con diferentes colores se representan los espacios definidos que son ocupados por distintos cromosomas. A la izquierda de la imagen se amplía uno de esos territorios para mostrar que un mismo cromosoma posee regiones activas e inactivas. (Modificado de Cavalli y Misteli, 2013)

Durante la interfase, la cromatina posee dos variedades de acuerdo con su grado de condensación, denominadas **eucromatina** y **heterocromatina**. Es importante destacar que estas variedades están constituidas por cromosomas interfásicos, es decir, que no se encuentran en su mayor grado de condensación. En la **EUCROMATINA** la cromatina se encuentra menos condensada, es más laxa. Con el microscopio electrónico es electronlúcida (se ve gris clara) y se trata de la cromatina transcripcionalmente activa. Esto significa que una célula en la que predomina la eucromatina posee una elevada actividad de síntesis de ARN. Por otro lado, la **HETEROCROMATINA** se encuentra más condensada, es más densa y con el microscopio electrónico es electrondensa (se ve gris oscura). Suele situarse en las proximidades de la envoltura nuclear o en los alrededores de una estructura denominada nucléolo. Es la cromatina transcripcionalmente inactiva, esto quiere decir que las moléculas de ADN que la constituyen no se transcriben, no hay síntesis de ARN en esas regiones del núcleo (Fig. 14). A su vez, existen dos tipos de heterocromatina:

- **Heterocromatina facultativa**: varía con las actividades específicas realizadas por la célula. Incluso, difiere de tejido a tejido y, a veces, puede variar en una célula dada. La heterocromatina facultativa comprende regiones de los cromosomas que se han inactivado específicamente en un tipo celular concreto. El clásico ejemplo son los cromosomas sexuales en individuos XX. En las diferentes células uno de los cromosomas X se inactiva al azar y se encuentra condensado (puede ser el de origen materno o el paterno), mientras que el otro está descondensado.
- **Heterocromatina constitutiva**: son sectores de cromatina que siempre se encuentran condensados en todas las células del organismo, por ej., la cromatina de ciertas partes de los cromosomas como telómeros y centrómeros, que veremos más adelante.

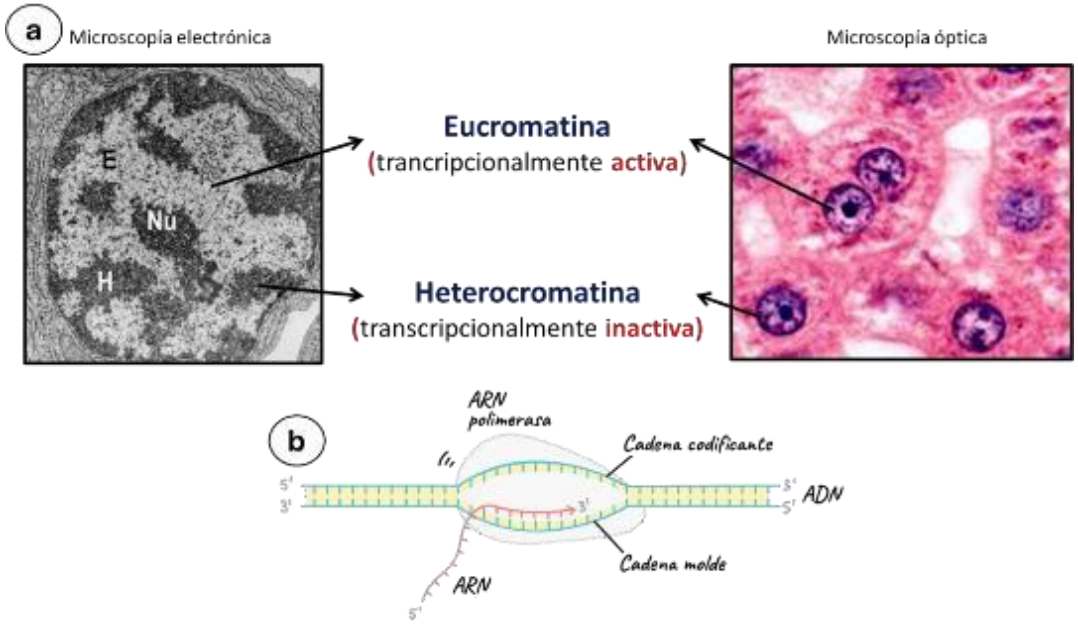


Figura 14: Variedades de la cromatina. a) Eucromatina y heterocromatina en microfotografías obtenidas con microscopio electrónico de transmisión y microscopio óptico. B) Proceso de transcripción (síntesis de ARN a partir del molde de ADN). Este proceso ocurre en las zonas de eucromatina.

- ***Niveles de condensación de la cromatina***

La cantidad de ADN que contiene el núcleo de una célula eucariota es enorme[4] por consiguiente, se asocia con proteínas y genera **niveles de condensación** cada vez mayores, que permiten que la gran cantidad de material genético (cromatina) tenga lugar dentro del núcleo (Fig. 16).

La unidad más básica de empaquetamiento de la cromatina se denomina **NUCLEOSOMA**. Un nucleosoma está formado por un octámero[5] de histonas, alrededor del cual se enrolla la cadena de ADN

[4] Una molécula de ADN humano desenrollada puede llegar a medir hasta 10 cm de largo o más.

[5] El octámero de histonas está formado por cuatro dímeros de los tipos de histonas H3, H4, H2A y H2B.

(aproximadamente dos vueltas) (Fig. 15). Cada una de estas histonas tiene una corta secuencia de aminoácidos denominada cola N-terminal, que sobresale del nucleosoma y que posee importantes funciones reguladoras en la transcripción, replicación y reparación del ADN.

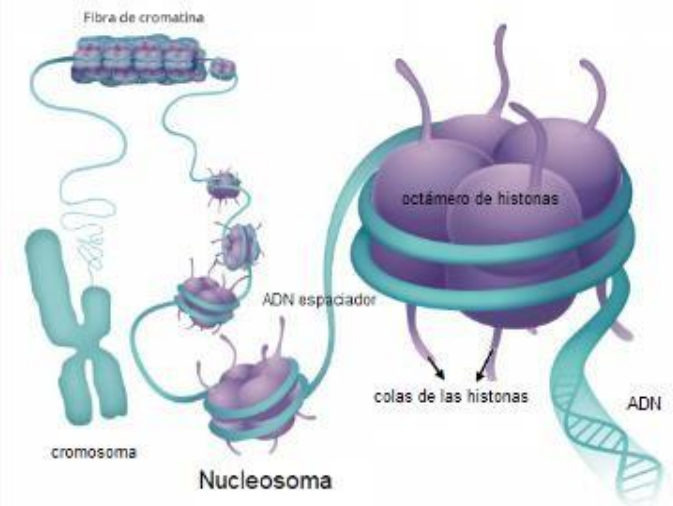


Fig. 15: Formación del nucleosoma.

Los nucleosomas se empaquetan en **fibras de cromatina de 30 nm** de grosor. En este nivel de condensación participa un tipo de histona, la **H1**, que no forma parte del octámero del nucleosoma. La heterocromatina correspondería a diferentes grados de empaquetamiento de estas fibras. Luego las fibras de 30 nm se organizan formando **bucles** de cientos de nanómetros y éstos, en un grado mayor de condensación, originan los **cromosomas** (Fig. 16).

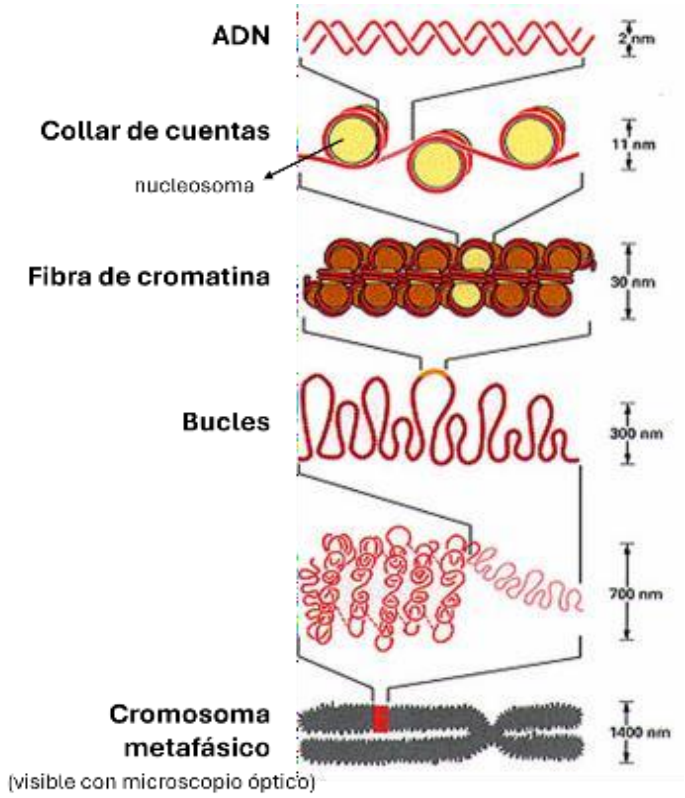


Figura 16: Niveles de condensación de la cromatina. Las medidas que figuran a la derecha de la imagen son solo para notar que los niveles de empaquetamiento son cada vez mayores. El cromosoma en su máximo grado de condensación se observa solo durante la división celular, no en interfase.

- ***Nucléolo***

Existe una región de la cromatina más o menos redondeada y más oscura, que se destaca notablemente en las imágenes de núcleos obtenidas mediante microscopía óptica y electrónica: el **NUCLÉOLO**. Éste contiene la mayoría de las regiones[6] del ADN que poseen los genes para la síntesis de los distintos **ARN ribosómicos** (ARNr), que luego formarán parte de los ribosomas. Los ribosomas están formados por dos subunidades (mayor y menor) cuyo ARNr se sintetiza por separado. En el nucléolo, el ARNr se ensambla con las proteínas ribosómicas (sintetizadas en el citosol e importadas al núcleo), para constituir las subunidades del ribosoma. Así, no solo contiene las **regiones de la cromatina que poseen la información para la síntesis del ARNr**, sino también incluye **subunidades ribosómicas**, lo que le otorga las características tintoriales que permiten su reconocimiento con diferentes microscopios (Fig. 17). Si bien el nucléolo tiene una identidad estructural definida y pareciera separado del resto de la cromatina, no está rodeado por una membrana.

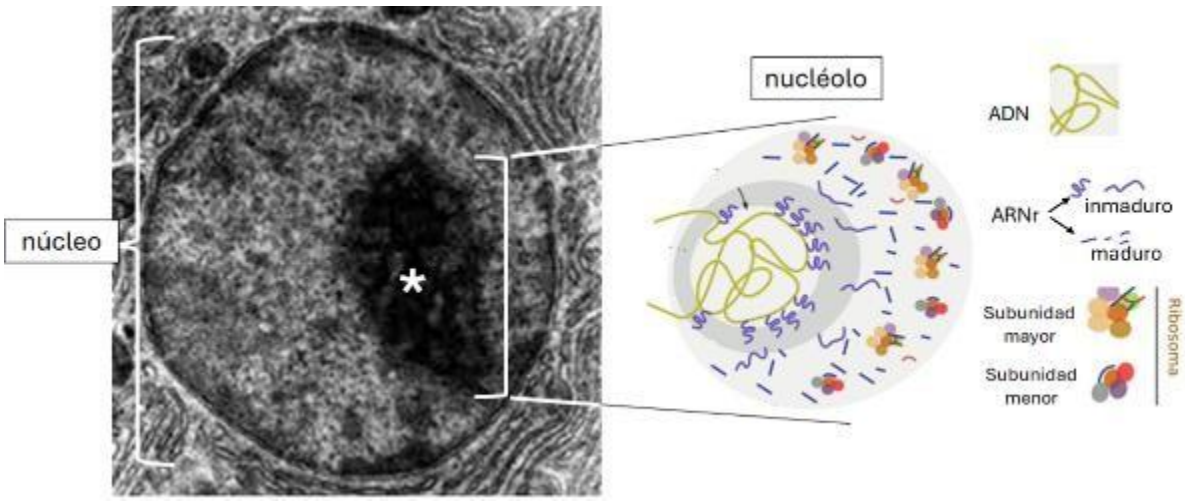


Figura 17: *Izquierda:* microfotografía de microscopia electrónica de transmisión de un núcleo celular eucromático con un gran nucléolo (*asterisco*). *Derecha*: esquema de los componentes del nucléolo (ADN, ARNr y subunidades ribosómicas) y su organización en distintas regiones.

El número de nucléolos que posee una célula puede variar entre uno y cinco de acuerdo con la actividad celular. Las células altamente activas, que realizan una elevada síntesis de proteínas, poseen varios nucléolos o uno de gran tamaño y predomina la eucromatina en sus núcleos. Mientras que en las células con poca o nula actividad de síntesis proteica, el nucléolo no se distingue.

En el nucléolo existen distintas regiones donde ocurren la transcripción de los genes que codifican para el ARNr, el procesamiento del transcripto primario del ARNr (ver APO 5/6) y el ensamblaje de las proteínas y los diferentes ARNr para formar las subunidades ribosómicas.

- ***Cromosomas***

La organización estructural de la cromatina y las características morfológicas de los cromosomas varían notablemente a lo largo del ciclo celular. Durante la división celular, por ejemplo, el núcleo desaparece como tal, dado que la envoltura nuclear se desorganiza y la cromatina alcanza su máximo grado de condensación al formar los **cromosomas metafásicos.** Luego de la distribución de los cromosomas en las células hijas (proceso que se verá en la APO 9), la envoltura nuclear se reorganiza,

[6] Esas regiones cromosómicas que contienen los genes que codifican para los ARN ribosómicos se denominan **regiones organizadoras nucleolares** (*NOR*, por su sigla en inglés). Es decir, a partir de estas regiones NOR de los cromosomas se forman el o los nucléolos.

los cromosomas se descondensan y se consigue nuevamente la estructura del núcleo que hemos visto.

Cada cromosoma en metafase está formado por dos partes denominadas **cromátidas hermanas** (Fig. 18). Éstas resultan de la **replicación del ADN** durante la fase S de la interfase y se mantienen unidas por la región del **centrómero.** *Antes de la replicación cada cromosoma está formado por una sola molécula de ADN.* Cuando el ADN se replica en la fase S del ciclo celular, por cada molécula se genera una copia idéntica. De esta manera, cada cromosoma interfásico que antes de la replicación estaba formado por una sola molécula de ADN, ahora contiene dos (Fig. 19). El núcleo celular, entonces, posee el doble de ADN luego de la fase S del ciclo. Cuando se condensan los cromosomas durante la división celular, esas moléculas de ADN duplicadas forman cada una de las cromátidas hermanas de un cromosoma. Por lo tanto, las cromátidas hermanas de un cromosoma son producto de la replicación del ADN durante la interfase y son idénticas entre sí. La imagen clásica que se suele ver de un cromosoma (Fig. 18) es de un cromosoma metafásico, en el que las cromátidas hermanas están conectadas por el centrómero y tiene forma de X. Sin embargo, tan pronto se separan las cromátidas durante la división celular, cada una se considera un cromosoma aparte.

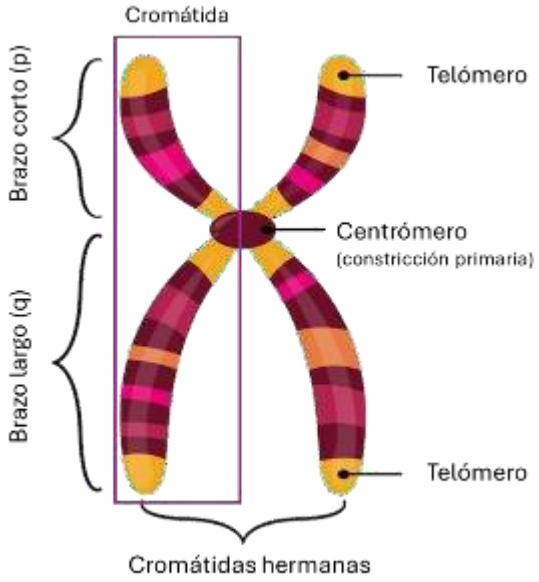


Figura 18: Partes de un cromosoma metafásico.

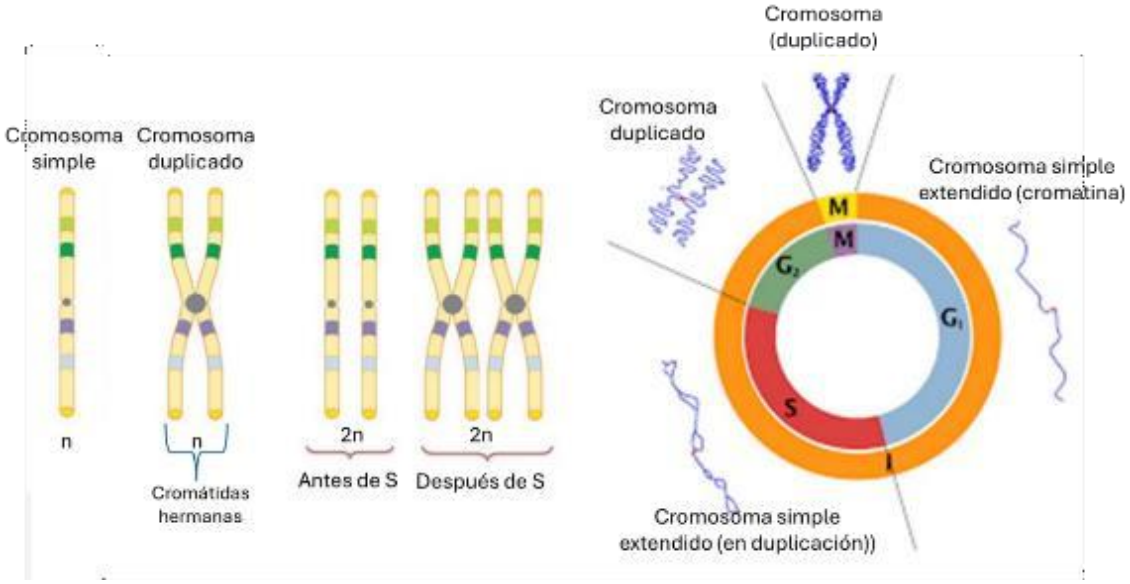


Figura 19: Variación de la cantidad de ADN y, en consecuencia, de la cantidad de cromátides de un cromosoma a lo largo del ciclo celular.

El **centrómero**, sitio de unión de las cromátidas hermanas, es una región especializada del cromosoma, con funciones importantes en la división celular. La zona donde se ubica se denomina constricción primaria. En el brazo corto de algunos cromosomas se observa otra constricción, la **constricción secundaria**[7], que separa un pequeño fragmento terminal de la cromátida denominado **satélite**. Según la ubicación del centrómero y la longitud de los brazos, los cromosomas metafásicos poseen distintas formas (Tabla 1).

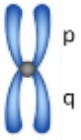
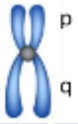
Tipo de cromosoma	Longitud de los brazos	Esquema
METACÉNTRICO	El centrómero tiene una posición más o menos central. Los brazos p y q poseen longitud similar o igual.	
SUBMETACÉNTRICO	El centrómero se encuentra levente desplazado del punto central. El brazo p es más corto que el brazo q.	
ACROCÉNTRICO	El centrómero se acerca a uno de los extremos. La diferencia en longitud de los brazos es mayor que en los submetacéntricos.	
TELOCÉNTRICO	El centrómero está en el extremo. Uno de los brazos es muy corto o inexistente.	

Tabla 1: Clasificación de los cromosomas según la posición del centrómero y la longitud de los brazos.

Conocer la forma de los cromosomas es importante para el estudio de lo que se denomina **CARIOTIPO**, que nos permite identificar y comparar cromosomas de forma individualizada y, eventualmente, detectar alguna anomalía en su número o estructura. El **cariotipo** se define como el conjunto completo de cromosomas de una célula, ordenados sistemáticamente según su tamaño y observados durante la metafase[8] (Fig. 20). El número, las formas y los tamaños de los cromosomas del cariotipo son característicos para cada especie.

[7] En el delgado tallo de cromatina que forma la constricción secundaria se localizan los genes que codifican para el ARNr. Es decir, es la cromatina que forma parte del nucléolo durante la interfase.

[8] Para realizar un cariotipo, se detiene a la célula en metafase, los cromosomas se fotografían y se ordenan según su tamaño y otras características.

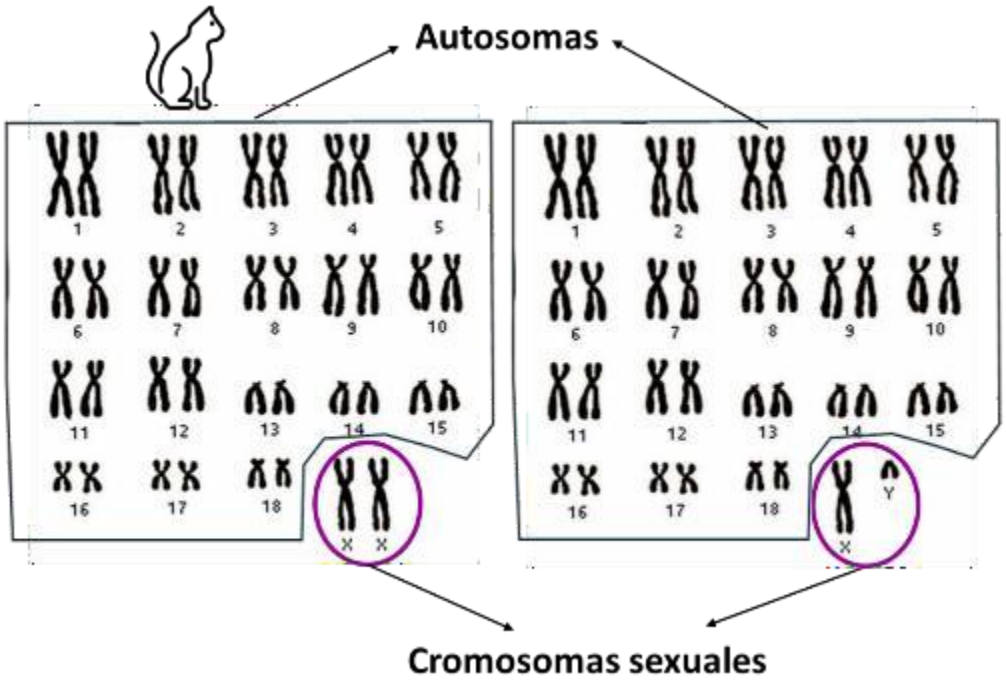


Figura 20: Cariotipo felino. Izquierda; cariotipo de una hembra, los cromosomas sexuales son XX. Derecha: cariotipo de un macho, los cromosomas sexuales son XY.

Tradicionalmente, los cromosomas de un cariotipo se han clasificado en: **autosomas** o cromosomas somáticos y **cromosomas sexuales**. La mayoría de los cromosomas son autosomas, mientras que los cromosomas sexuales son los que determinan el sexo cromosómico de un individuo. Aunque existen excepciones, en términos generales las hembras de los mamíferos presentan dos cromosomas X, mientras que los machos presentan un cromosoma X y otro Y. El **número de cromosomas** es una característica distintiva de cada especie y permanece constante de generación en generación (Tabla 2). Por ejemplo, los bovinos tienen 60 cromosomas en sus células somáticas normales. Estos 60 cromosomas están organizados en 30 pares: 29 pares de autosomas y 1 par de cromosomas sexuales.

Organismo	Número cromosómico (2n)
Bovino	60
Equino	64
Canino	78
Felino	38
Gallina	78
Mosca de la fruta	8

Tabla 2: Números cromosómicos de diferentes especies.

¿Por qué los cromosomas se presentan de a pares en un cariotipo? La reproducción sexual (en la que intervienen gametas) combina información genética de dos organismos parentales diferentes en un único descendiente. Un organismo que se reproduce sexualmente tiene células que contienen dos de cada tipo de cromosoma, cada uno heredado de un parental. Los dos miembros de cada par de cromosomas se denominan **CROMOSOMAS HOMÓLOGOS** (Fig. 21). Con excepción de los cromosomas sexuales, los cromosomas homólogos tienen la misma morfología y los mismos genes; aunque para un gen dado, las dos versiones pueden diferir ligeramente en la secuencia de bases. Por ejemplo, el número cromosómico de los gatos es 38 y en su cariotipo, representado en la figura 20, se observan 19 pares de cromosomas. Uno de los cromosomas de cada par deriva de

la gameta femenina (heredado del ovocito) mientras que el otro proviene de la gameta masculina (heredado del espermatozoide).

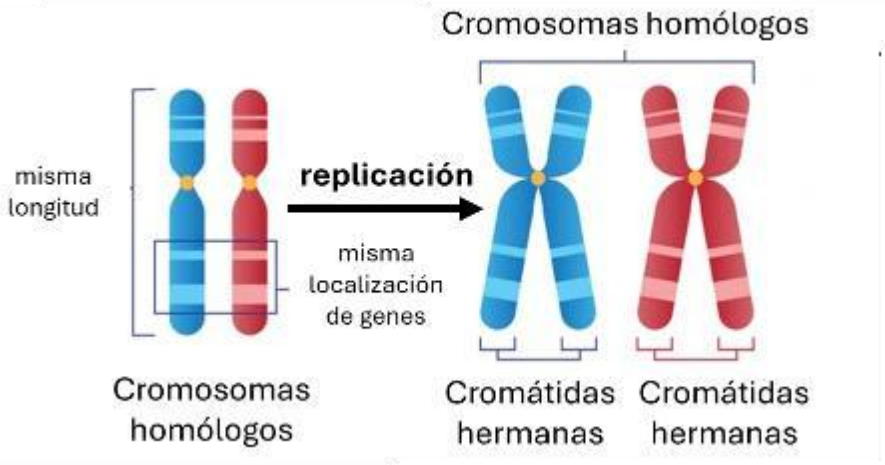


Figura 21: Cromosomas homólogos

La enorme mayoría de las especies animales son **DIPLOIDES** (de la palabra griega *diplous*, que significa «doble»), esto significa que la mayoría de sus células tienen dos "ejemplares" o copias de cada cromosoma (**cromosomas homólogos**). Una célula u organismo con un único ejemplar de cada cromosoma y, por tanto, con una única copia de su genoma[9], es **HAPLOIDE** (de la palabra griega *haplous*, que significa «única»). Por convención, el número haploide de cromosomas para una célula o especie se designa como *n* (o *1n*) y el número diploide *2n*. Un "juego haploide" de cromosomas consiste en un representante de cada tipo de cromosomas, mientras que un "juego diploide" consiste en dos ejemplares de cada tipo de cromosoma, uno proveniente de la madre y otro del padre. Cada ovocito y cada espermatozoide (y algunas células que los originan) tienen un juego haploide de cromosomas, mientras que la mayoría de los otros tipos celulares del organismo son diploides. Por ejemplo, en bovinos el número cromosómico de las gametas femenina (ovocito) y masculina (espermatozoide) es n=30. Mientras que el resto de las células bovinas contienen 2n=60, es decir, tienen **dos copias** de 30 cromosomas (una copia de origen materno y otra de origen paterno), cuyo número diploide total es 2n=60.

Otros términos relacionados con el número cromosómico son:

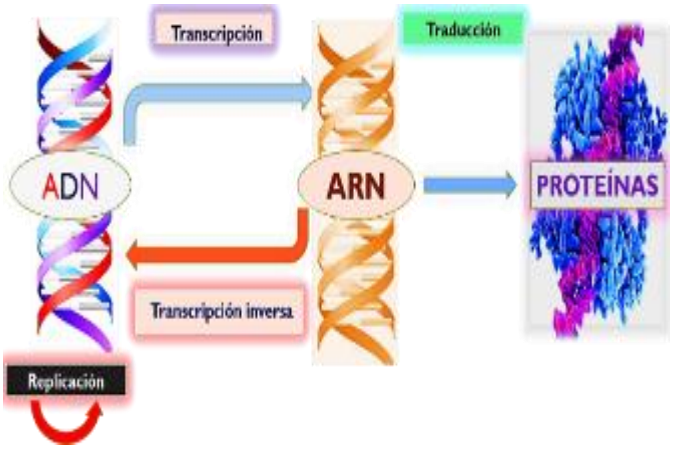
- **ANEUPLOIDÍA**, que refiere a un número anormal de cromosomas para la especie. Las células aneuploides poseen uno o más cromosomas supernumerarios, o les faltan cromosomas, lo que lleva a un desequilibrio en la dotación cromosómica. También se refiere a cualquier número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide de cromosomas.
- **POLIPLOIDÍA**, que alude a la adición de uno o más complementos cromosómicos haploides al complemento diploide usual para la especie. Las células de algunos órganos como el hígado o la vejiga son generalmente poliploides. En un mamífero adulto, más del 50 % de los hepatocitos[10] pueden tener su material genético multiplicado, lo que se relaciona con la gran cantidad y variedad de sustancias que sintetizan estás células, que se ve favorecida por la existencia de varias copias de su genoma. Por otro lado, aunque la frecuencia de poliploidía en animales es baja, existen especies de insectos y anfibios anuros que son poliploides. A diferencia de los que sucede en animales, en las plantas la poliploidía ocurre con mayor frecuencia.

[9] Se denomina genoma al conjunto completo de ADN (material genético) de una célula u organismo.

[10] Los hepatocitos son las principales células del hígado.

Bibliografía consultada

- Alberts B., *et al*. Introducción a la Biología Celular. Buenos Aires: Médica Panamericana. 2011 y ediciones posteriores. Capítulo 5: ADN y cromosomas, Capítulo 15: Compartimientos y transportes intracelulares (envoltura nuclear).
- Becker, W. et al. El mundo de la célula. Pearson. 2009 y ediciones posteriores. Capítulo 3: Las macromoléculas de la célula. Capítulo 18: Base estructural de la información celular, DNA, cromosomas y núcleo.
-Cooper G.M. y Hausman R.B. La célula. Madrid: Marbán. 2010. Capítulo 8: Núcleo.
-De Robertis, E et al. (2000 y posteriores) Biología Celular y Molecular. Editorial El Ateneo. Capítulo 2: Componentes químicos de la célula. Capítulo 12: Núcleo celular. Capítulo 13: Genes.
-Feduchi Canosa, E. et al (2011) Bioquímica. Conceptos esenciales. Editorial Médica Panamericana. Capítulo 6: Nucleótidos y ácidos nucleicos. Capítulo 16: Genes y genomas.
- Megías M, Molist P, Pombal M. Atlas de histología vegetal y animal. http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html. Consultado: 14/02/2024-.



La reproducción y la transmisión de los caracteres a la descendencia se encuentran dentro de las características más importantes de los seres vivos. La información genética está almacenada en la secuencia de bases de los nucleótidos que forman al ***ADN****. Además, el ADN actúa como molde para la formación de una molécula de ácido ribonucleico (****ARN****) en el proceso denominado transcripción. Existen distintos tipos de ARN: el ARN mensajero (ARNm) es el molde para la síntesis de las proteínas (traducción); los ARN ribosómicos (ARNr) y los ARN de transferencia (ARNt) participan también en el proceso de traducción; diversos tipos de ARN regulan al proceso de transcripción y unos pocos tienen función enzimática. La secuencia replicación-transcripción-traducción constituye el* ***dogma central de la biología****.*

La secuencia de bases del ADN existente en un organismo es su ***genoma****. Este contiene porciones, a las que se denominan* ***genes****, a partir de las que puede sintetizarse una molécula de ARN. Cuando el gen se transcribe genera una molécula de ARN (el transcripto) que puede ser un ARNm, que es el molde para la síntesis de una proteína, u otro tipo de ARN con distintas funciones celulares. Cuando a partir de un gen se forma una molécula activa (ya sea una proteína o un ARN que actúa en otros procesos celulares) se dice que el gen "se expresa". La* ***expresión génica*** *varía en diferentes momentos de la vida celular y en los organismos pluricelulares es distinta entre las poblaciones celulares que los constituyen. En esta APO se analizarán los aspectos más importantes de la replicación y la transcripción.*

Contenidos

- *Flujo de la información genética entre generaciones y durante la vida de la célula.*
- *Dogma central. Expresión génica: concepto general.*
- *Replicación del ADN en eucariotas. Generalidades, complementariedad de bases, replicación semiconservativa. Señales para su inicio. Burbuja y horquilla de replicación. Principales enzimas y otras proteínas involucradas en la replicación. Cadena molde, ARN cebador, asimetría de las cadenas. Replicación de telómeros.*
- *Reparación y recombinación del ADN: concepto general e importancia biológica.*
- *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): características generales y aplicaciones en Medicina Veterinaria.*
- *Transcripción del ADN: síntesis y procesamiento del ARN. Tipos de ARN: características y funciones.*

Objetivos

- Interpretar el flujo de la información genética.
- Comprender los procesos de replicación y reparación del ADN.
- Analizar el proceso de transcripción.
- Establecer relaciones significativas entre el flujo de la información genética y el control de la expresión génica.

SÍNTESIS Y FUNCIONES DE ÁCIDOS NUCLEICOS Y PROTEÍNAS

INTRODUCCIÓN

Como ya hemos estudiado en APO anteriores, la construcción de polímeros a partir de unidades más pequeñas denominadas monómeros se conoce como **síntesis**. Estos procesos de síntesis requieren siempre de energía. Los procesos genéticos básicos que se desarrollan dentro de la célula incluyen tres tipos de síntesis: síntesis de ADN, de ARN y de proteínas. Estos procesos se denominan, respectivamente, **replicación o duplicación** del ADN (en la que a partir de una molécula de ADN usada como molde se obtienen dos moléculas de ADN idénticas); **transcripción** (en la que una molécula de ADN actúa como molde para obtener una molécula de ARN) y **traducción** (en la que el ARN es la base para la construcción de las proteínas). Esa secuencia ADN-ARN-proteína, fue denominada dogma central de la biología por Francis Crick (uno de los descubridores de la estructura del ADN) **(figura 1)**. Posteriormente se encontraron casos en los que ese dogma no se cumplía y podía darse una **transcripción inversa,** en la que el ARN sirve como molde para sintetizar ADN. Estos casos excepcionales ocurren con el ARN de algunos virus, como los retrovirus que, entre otros, incluyen a los agentes que producen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en los seres humanos y en los gatos, también es parte de algunos procesos que ocurren en las células eucariotas como el mantenimiento de los telómeros, que se explicará más adelante.

Los procesos de síntesis de ácidos nucleicos y proteínas tienen siempre tres etapas: **iniciación, elongación y terminación**.

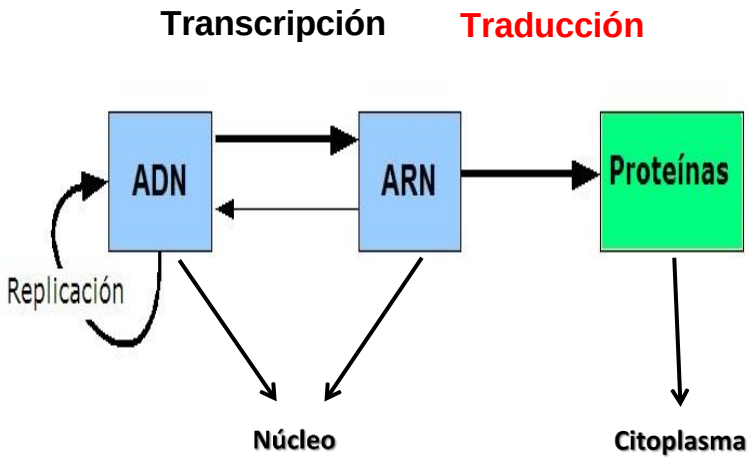


Figura 1. Flujo de la información genética. La flecha más delgada del ARN al ADN representa la transcripción inversa.

Si bien la replicación es fundamental porque permite la duplicación del material genético y la transmisión de la herencia, los otros dos procesos (transcripción y traducción) permiten la construcción de las moléculas que realizan la mayoría de las funciones celulares y además ocurren durante un periodo mucho más largo del ciclo celular. En la replicación y la transcripción se utilizan nucleótidos que se polimerizan para formar ácidos nucleicos, en cambio en la traducción se emplean aminoácidos para la formación de otro tipo de polímero: una proteína.

SÍNTESIS, REPLICACIÓN O DUPLICACIÓN DEL ADN

En la APO 4 se presentó la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), también denominada hélice o doble hélice. Cuando James Watson y Francis Crick describieron su estructura consideraron que las características de esta molécula permitían explicar su replicación o duplicación. Este proceso, en el que a partir de una molécula de ADN se obtienen dos idénticas, permite comprender la reproducción de

los organismos vivos y la transmisión de los caracteres hereditarios.

¿Por qué Watson y Crick pensaron que la estructura del ADN podía explicar su replicación? Recordemos que la molécula de ADN está formada por dos cadenas (o hebras) de nucleótidos cuyas bases son complementarias, si en una cadena hay un nucleótido con la base adenina en la otra cadena habrá un nucleótido de timina; si en una cadena hay un nucleótido con citosina en la otra habrá un nucleótido con guanina. De manera general la duplicación del ADN se basa en la separación de las cadenas de ADN y en que posteriormente cada una de ellas sirva como molde para formar una nueva cadena. Al final del proceso se obtienen dos moléculas de ADN idénticas. Exceptuando las diferencias que puedan ser consecuencia de errores del proceso, cada una de ellas conserva una de las cadenas de la molécula original y otra sintetizada recientemente; por eso se considera que la replicación del ADN es **semiconservativa (figura 2)**.

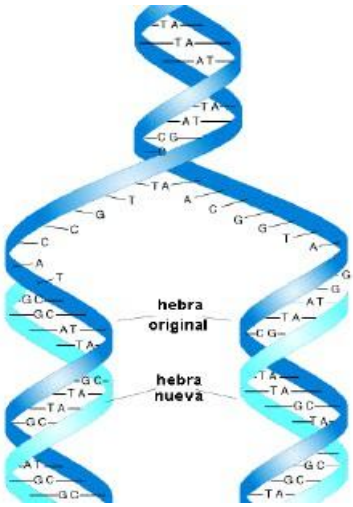


Figura 2. Esquema general de la replicación. Se muestra la hebra original en azul (más oscura) y la formada recientemente en celeste (más clara).

Pese a su aparente sencillez, la replicación es un proceso complejo que requiere de la participación de numerosas **enzimas** y otras proteínas. Las enzimas son proteínas (ocasionalmente ARN) que funcionan como catalizadores biológicos. Los catalizadores permiten que se realicen reacciones químicas que sin su intervención ocurrirían muy difícilmente.

La síntesis de ADN comienza en sitios específicos de la molécula que son los **orígenes de replicación**, desde allí la síntesis se inicia en ambas direcciones. Los procariotas tienen en su cromosoma un único origen de replicación; en cambio las células eucariotas tienen varios en los que la síntesis ocurre simultáneamente. Por este motivo los cromosomas procariotas poseen una única **unidad de replicación (replicón)** y las eucariotas múltiples. Para que se inicie la replicación, las cadenas de ADN deben separarse y eso genera un ensanchamiento de la molécula denominado **burbuja de replicación (figuras 3 y 4)**. En la **figura 3** se muestran algunos de los múltiples orígenes de replicación en el cromosoma de una célula eucariota.

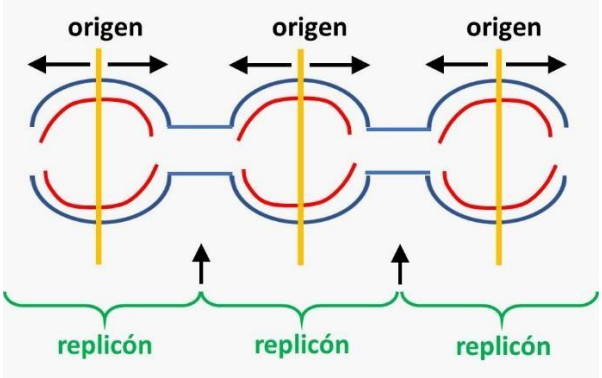


Figura 3. Orígenes de replicación, burbujas de replicación y replicones en la célula eucariota.

Como la replicación es bidireccional, para su descripción utilizaremos una sola de las mitades de la burbuja de replicación que, por su forma, se **denomina horquilla de replicación (figura 4).**

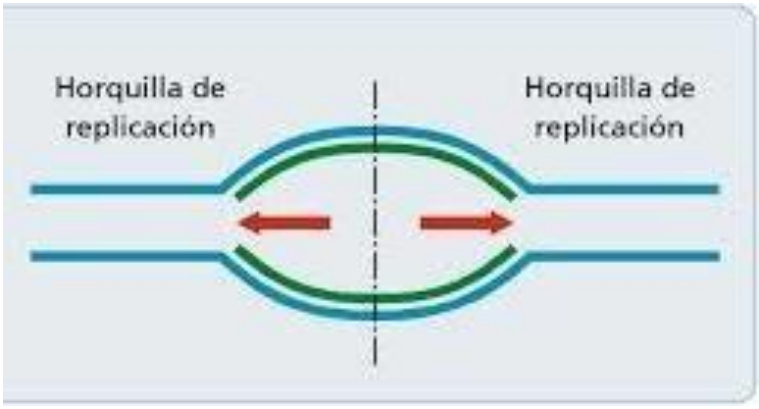


Figura 4. Origen de replicación con la burbuja de replicación que en cada una de sus mitades representa una horquilla de replicación.

La **iniciación** es la primera etapa de la replicación. Para que esta comience es necesario que ambas hebras se separen; lo que implica que se deban romper los puentes de hidrógeno que unen a las bases complementarias. Ese proceso requiere de la acción de una enzima, la **helicasa** (**figura 5**). Una vez que la helicasa separó ambas hélices, se generan dos problemas. Por un lado, el ADN de una sola hebra es muy lábil y se destruye con facilidad; por otra parte, las cadenas individuales pueden sufrir un superenrollamiento (de manera similar a cuando se corta un resorte). Para prevenir la primera complicación existen **proteínas de unión a cadena simple de ADN** y la segunda es solucionada por las **topoisomerasas**, que impiden la formación de esos superenrollamientos.

Una vez que las hebras se separan, no puede iniciarse el agregado de desoxirribonucleótidos porque surge una nueva complicación: el ADN no puede comenzar a sintetizarse directamente, sino que necesita que exista previamente un pequeño segmento de ácido ribonucleico (ARN) que es el **cebador** o ***primer***. Para sintetizar ese cebador se requiere de la catálisis realizada por la enzima **primasa**. Cuando ya se ha sintetizado este cebador otra enzima, la **ADN polimerasa**, puede proseguir con la síntesis de ADN, es decir añade nuevos nucleótidos, etapa que se denomina **elongación.**

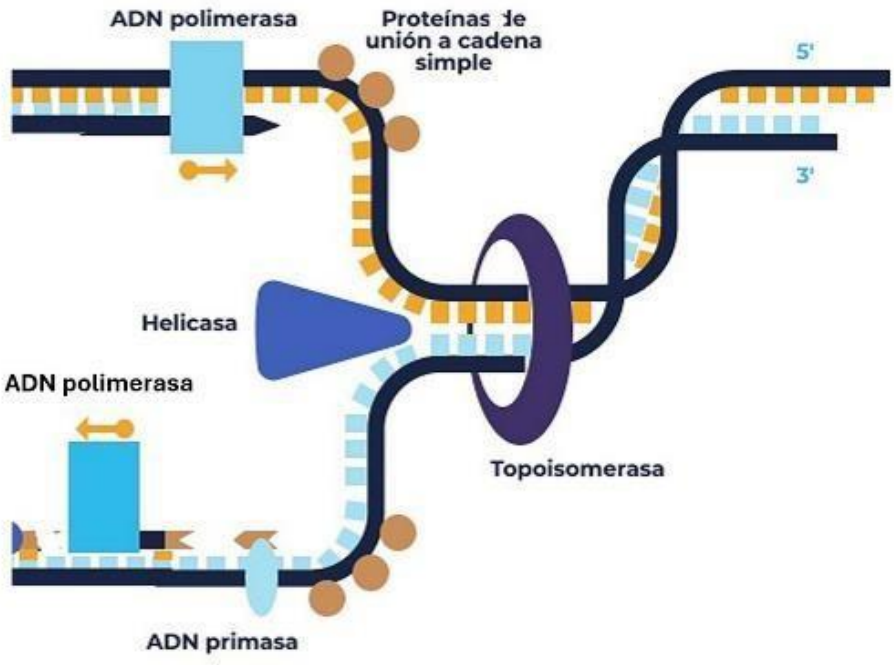


Figura 5. Replicación. Se esquematizan la iniciación y los primeros pasos de la elongación.

Para formar la nueva cadena del ADN se utilizan **nucleótidos trifosfato (figura 6)**. A diferencia de los nucleótidos que forman parte de los ácidos nucleicos que tienen una base, una pentosa y un fosfato, los nucleótidos trifosfato tienen tres fosfatos. Las uniones entre estos fosfatos almacenan una gran cantidad de energía, cuando se produce la polimerización de los nucleótidos estas se rompen y la energía liberada es utilizada (siempre los procesos de síntesis requieren energía). A continuación, se muestra una figura con la estructura de un nucleótido trifosfato, en este caso el adenosintrifosfato (ATP) que es un nucleótido de ribosa, adenina y tres grupos fosfato; en el caso de la síntesis de ADN los nucleótidos por incorporar son siempre desoxirribonucleótidos (que tienen desoxirribosa y no ribosa).

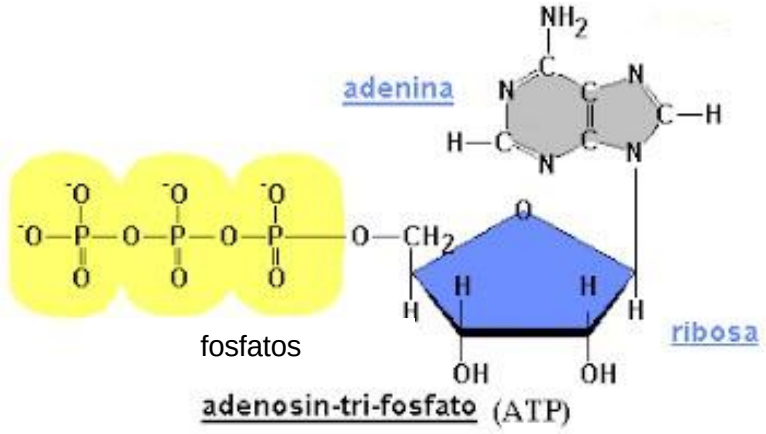


Figura 6. Estructura de un nucleótido trifosfato.

Antes de incorporarse el nucleótido nuevo a la cadena en formación se produce la ruptura de la unión entre los dos primeros fosfatos y se libera energía que, en parte, es utilizada para la unión entre el grupo oxidrilo (OH) de un nucleótido y el fosfato de otro (unión fosfodiéster). Esta unión se esquematiza en la **figura 7.**

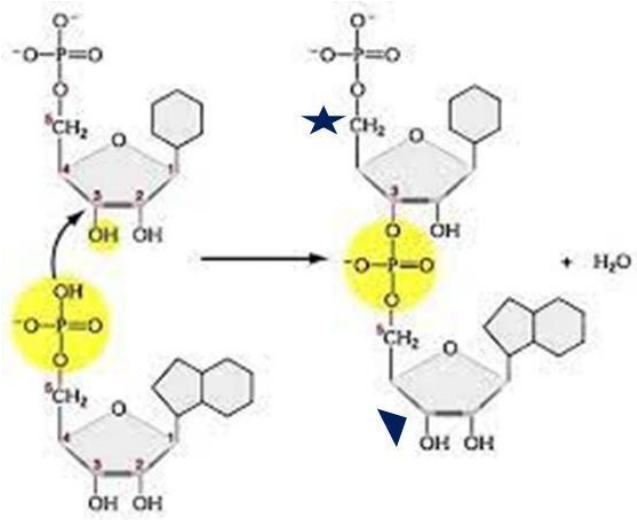


Figura 7. Unión fosfodiéster. Con una estrella se señala el carbono 5´libre y con una punta de flecha el 3´.

Los carbonos de la pentosa que intervienen en la unión son el 3', que está unido a un OH, y el 5', unido a un fosfato. Se debe recordar que las hebras de ADN son antiparalelas, porque el extremo 3' sin unir (extremo 3´ libre) de una hebra se enfrenta al extremo 5' libre de la otra, y viceversa (**Figura 8**). Las ADN polimerasas únicamente pueden unir nucleótidos en dirección 5'-3' utilizando un molde 3'-5'; por lo tanto, estas enzimas tienen una dirección permitida de síntesis que es 5'-3' y una prohibida que es 3'-5'. Como consecuencia la hebra que se sintetiza en sentido 5'-3' y tiene como molde a la hebra 3'-5' puede crecer de manera continua.

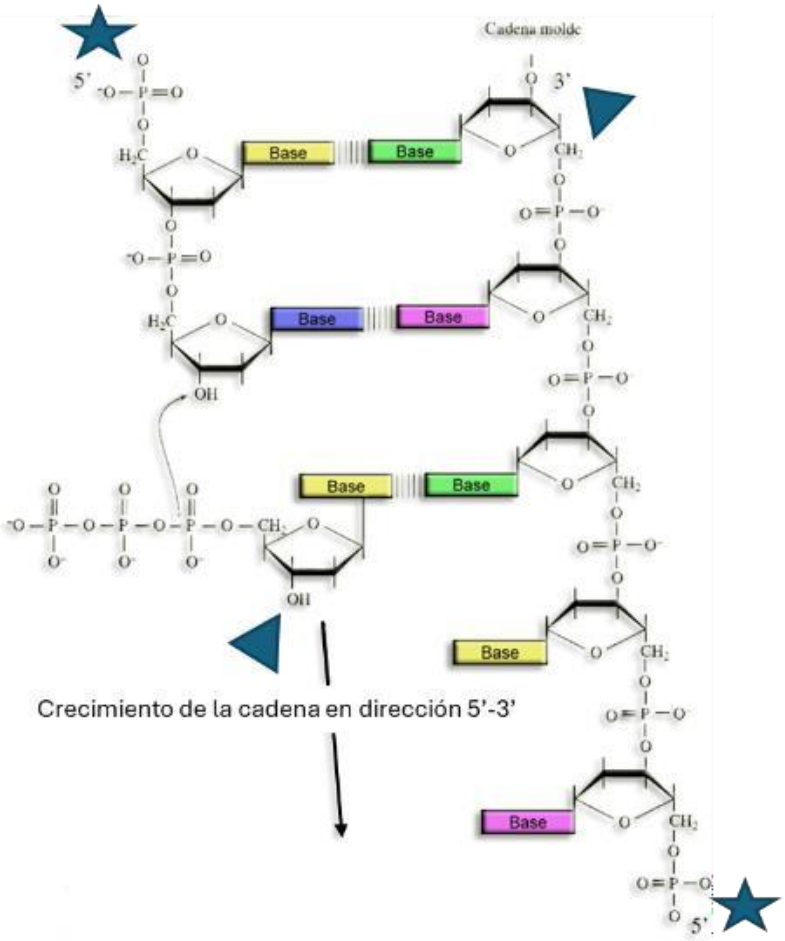


Figura 8. Agregado de nucleótidos durante la elongación. Con una estrella se señala el carbono 5´libre y con una punta de flecha el 3´.

Pero ¿cómo se sintetiza le hebra 3'-5' que tiene como molde a la cadena 5'-3' original?

La respuesta es que la cadena 3'-5' no se sintetiza de manera continua como la 5'-3'; sino que su formación es la secuencia de una serie de fragmentos que siguen la dirección permitida (5'-3') y que luego se reúnen. Estos segmentos fueron denominados **fragmentos de Okazaki** en honor a la pareja de investigadores japoneses que los descubrieron. Como la síntesis por fragmentos es más lenta, la cadena que se sintetiza de esta manera es la **hebra retrasada o rezagada**, mientras que la que se sintetiza de manera continua es la **hebra continua, adelantada o líder (figura 9)**.

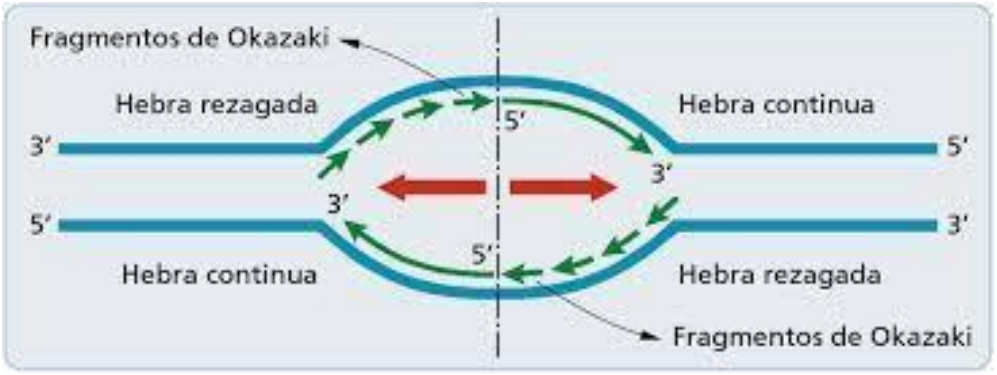


Figura 9. Esquema de la elongación de la replicación en la hebra adelantada o continua y en la rezagada o retrasada.

La síntesis de cada fragmento comienza con un pequeño cebador de ARN como la de la cadena continua. Todos los cebadores son eliminados por la acción de una enzima que degrada ácidos nucleicos, una **nucleasa**. Posteriormente una ADN polimerasa se encarga de catalizar su reemplazo por ADN. Por último, la **ligasa** une a los distintos segmentos entre sí y le otorga continuidad a la hebra discontinua.

A continuación, se incluye la **figura 10** que resume los principales eventos que ocurren durante la iniciación y la elongación de la síntesis de ADN con la acción de algunas de las enzimas imprescindibles para que este proceso ocurra.

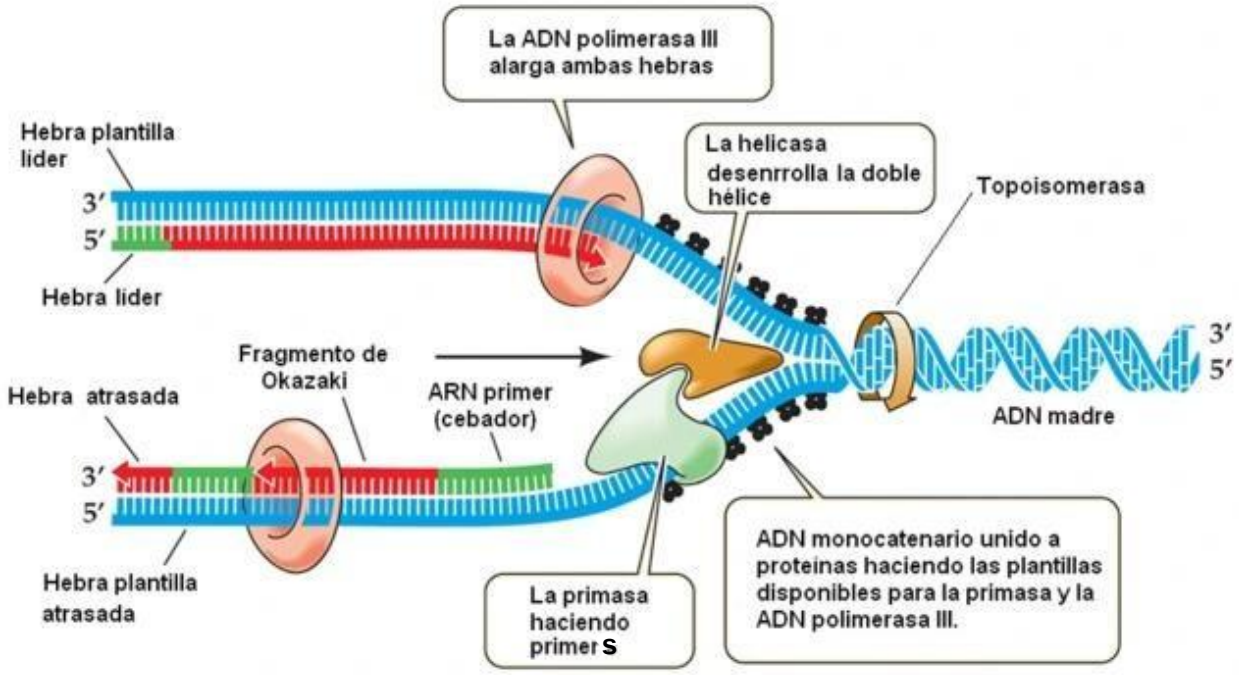


Figura 10. Resumen de los eventos de la iniciación y la elongación de la replicación en la horquilla.

La última etapa de la replicación es la **terminación** que ocurre cuando se alcanza el extremo del replicón**.** Una nueva complicación ocurre en el final de la síntesis de la hebra discontinua, cuando se llega a los extremos del cromosoma (**telómeros**) que contienen secuencias repetitivas de ADN. En la hebra discontinua no hay posibilidades de que el cebador del fragmento de Okazaki situado más cerca del extremo pueda ser reemplazado por ADN; por lo tanto, la hebra sintetizada es más corta y la porción de la otra hebra que no tiene su porción complementaria se degrada. Como consecuencia, la molécula de ADN se hace más corta en cada ciclo de síntesis. Esto puede ser solucionado por una enzima denominada **telomerasa.** Esta enzima es muy particular porque contiene ARN que actúa como molde para sintetizar ADN, mediante un proceso de transcripción inversa (**figura 11**).

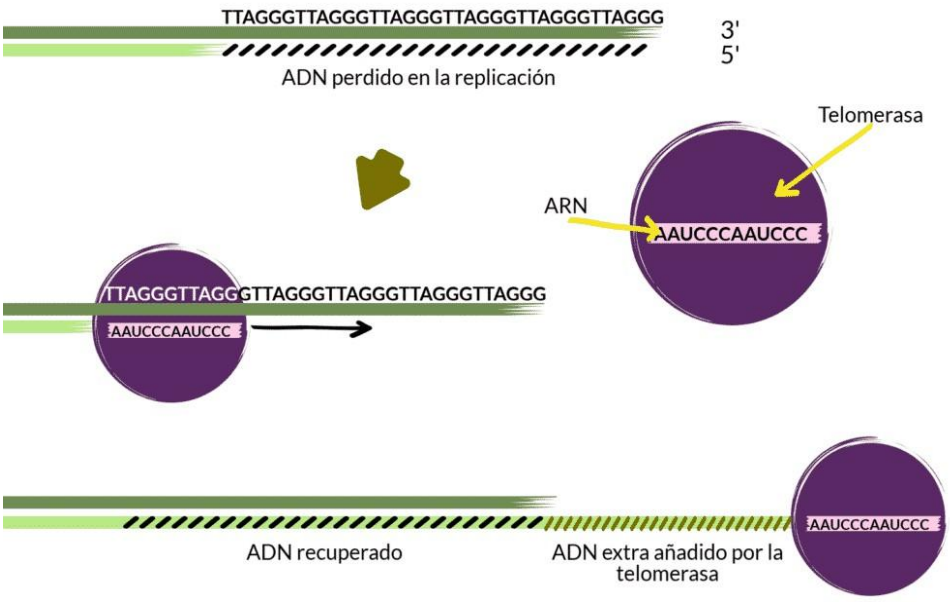


Figura 11. Replicación en los telómeros y telomerasa.

La replicación es un proceso con muy pocos errores, esto es en parte porque la ADN polimerasa tiene una doble acción, como ya se explicó actúa como polimerasa en la dirección 5'-3', pero también tiene una función nucleasa 3'-5' que le permite corregir los pocos errores que comete. El número de errores es muy bajo; sin embargo, estos son muy importantes porque alteran la información genética. La ADN polimerasa tras colocar un nucleótido revisa que sea el correcto y en caso de haber cometido un error por la acción nucleasa 3'-5' quita el nucleótido incorrecto y lo reemplaza por el que es complementario de la otra cadena. Al final de la replicación el número de nucleótidos incorrectos es del orden de 1 de cada 10^{10} agregados.

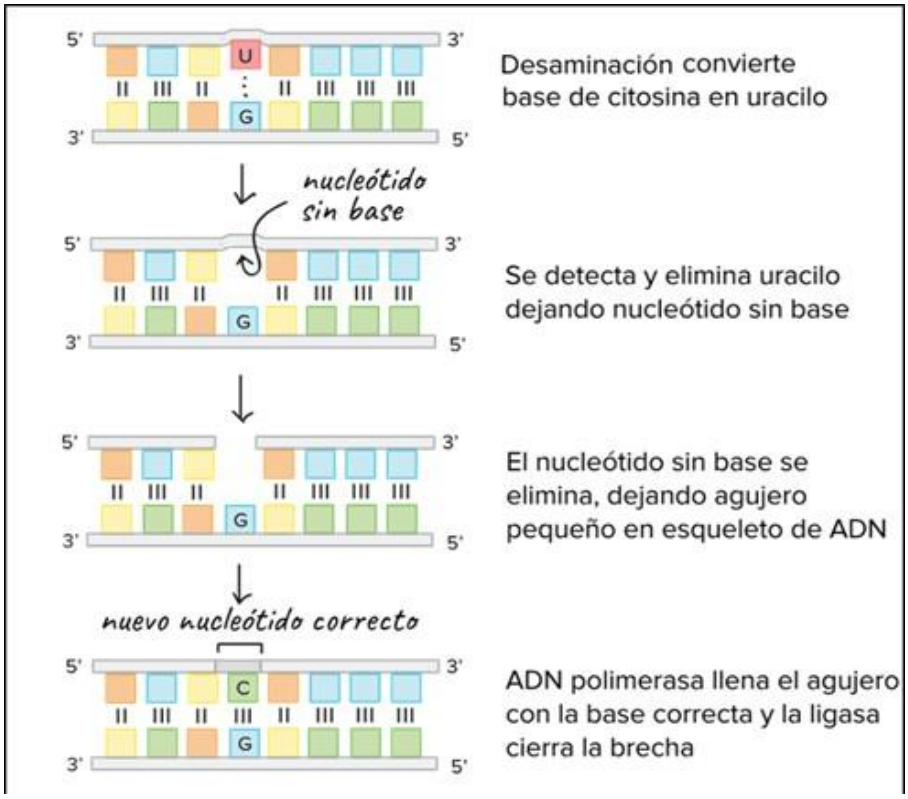


Figura 12. Corrección con eliminación de un nucleótido que se ha modificado (mutación). Solo a modo de ejemplo, y sin que sea importante recordarlo, se utiliza el caso de un nucleótido con una base que ha perdido un grupo amino (desaminación) y se ha convertido en una base diferente.

TRANSCRIPCIÓN

La transcripción es la síntesis de ARN a partir de un molde de ADN. Los ARN formados cumplen distintas funciones en las células.

La transcripción tiene muchos **aspectos similares a la replicación**, que se mencionan a continuación:

1. Ocurre en el núcleo.
2. Tiene tres etapas iniciación, elongación y terminación.
3. Requiere de enzimas específicas entre ellas polimerasas que catalizan la adición de nucleótidos.
4. Estos nucleótidos son nucleótidos trifosfato que pierden dos fosfatos y liberan energía antes de la unión.
5. La síntesis es siempre en dirección 5'-3'.

Pero también existen diferencias importantes:

1. Solo se transcribe una de las cadenas de ADN.
2. No se transcribe toda la cadena molde sino una parte de ella.
3. No existe un mecanismo de control inmediato una vez que se añade un nucleótido a la cadena naciente (las ARN polimerasas adicionan nucleótidos en dirección 5'-3' pero no revisan ni corrigen errores en dirección 3´-5´ como la ADN polimerasa).

Un esquema general del proceso se muestra en la **figura 13.**

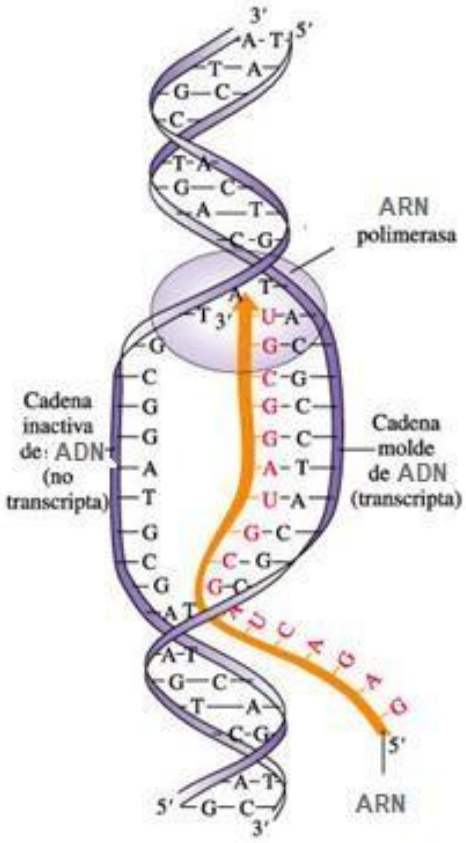


Figura 13. Esquema general de la transcripción

Como se mencionó, no todo el ADN se transcribe a ARN. Parte del ADN que no se transcribe tiene una función estructural, como el que forma los centrómeros y los telómeros. En el resto, hay porciones con un rol regulador y otras que probablemente no cumplan ninguna función.

Para poder explicar el proceso de transcripción se necesita explicar qué es un gen y cómo está constituido. Un gen es un segmento de ADN que contiene la información para originar una molécula de ARN. Debe comprenderse que el gen tiene una **porción codificante** que es la que se transcribe, pero posee porciones que no se transcriben y son indispensables para que el proceso de síntesis de ARN pueda ocurrir. Estas son el **promotor** y los **reguladores (potenciadores o amplificadores y represores)**. El promotor se localiza inmediatamente antes del sitio en que se inicia la transcripción, más alejado de este se encuentran los reguladores. En la porción codificante del gen existen segmentos que serán eliminados luego de la transcripción, son los **intrones**; mientras que los segmentos que permanecen en el ARN definitivo son denominados **exones (figura 14).**

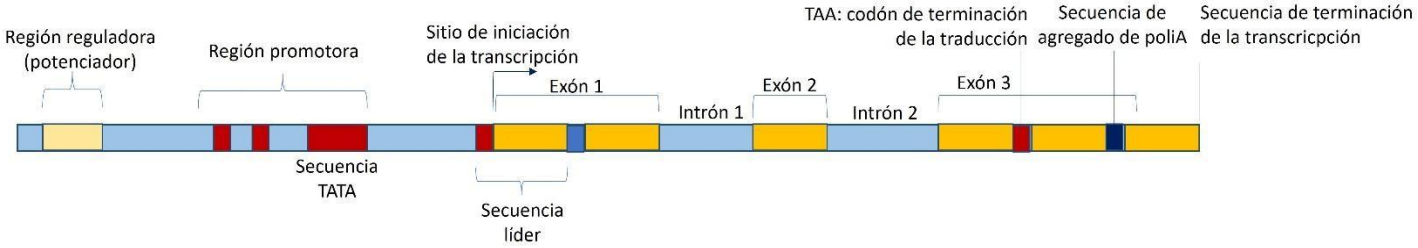


Figura 14. Estructura general de un gen.

El promotor es el lugar del gen en que se produce la unión a la **ARN polimerasa**. Esta unión no es directa, sino que requiere proteínas que actúan como intermediarios denominadas **factores de transcripción basales o generales**. Específicamente, existe un sector en el promotor denominado **caja TATA** (por la abundancia de timinas y adeninas repetidas) en el que se une un primer factor de transcripción general, que a su vez se une a otros factores de

transcripción basales, los que se asocian a la ARN polimerasa para formar el complejo de preiniciación. Los factores de transcripción basales son comunes para casi todos los genes y se encuentran en todas las células. Estos factores de transcripción basales además de permitir la unión entre el ADN y la ARN polimerasa, cumplen otras funciones como la de helicasa, ya que para sintetizar ARN también es necesario separar las cadenas de ADN. Las **regiones reguladoras del ADN** son sitios de unión a los **factores de transcripción específicos**, estas regiones pueden tener función de **potenciadores** o **amplificadores** cuando facilitan la transcripción, o de **inhibidores o represores** cuando la impiden. Existen muchos factores de transcripción específicos, cada uno de ellos se encuentra solamente en algunos tipos celulares y participa de la regulación de la transcripción de unos pocos genes. Los factores de transcripción específicos suelen modificar la forma de la cadena de ADN para facilitar su unión a la ARN polimerasa, pero no se unen a esta enzima.

La unión de la ARN polimerasa con los factores de transcripción basales forma el complejo de preiniciación que permite que la enzima se coloque en el sitio en el que se inicia la transcripción. Allí, la ARN polimerasa se separa de los factores de transcripción basales y cataliza el agregado del primer ribonucleótido. Así concluye la **iniciación** y comienza la **elongación** en la que la ARN polimerasa va añadiendo ribonucleótidos. Para que ocurra esta reacción de polimerización, los ribonucleótidos ingresan como ribonucleótidos trifosfato y antes de incorporarse a la cadena de ARN naciente rompen las uniones con los dos fosfatos más externos para liberar la energía utilizada en la síntesis (de la misma manera que ocurre en la replicación). La incorporación de los ribonucleótidos, catalizada por la ARN polimerasa, requiere de la acción de **factores de elongación**; si estas proteínas son inhibidas, la transcripción se detiene. La elongación continúa hasta ciertas regiones específicas del ADN molde que son los **terminadores,** entonces ocurre la **terminación;** etapa en la que se libera el ARN transcripto y posteriormente se separan la ARN polimerasa y la cadena molde de ADN. El transcripto sintetizado por la acción de la polimerasa no es el ARN definitivo que cumplirá sus funciones biológicas, sino que se requiere de un proceso de **maduración o procesamiento**. En la **figura 15** se esquematizan los pasos de la transcripción.

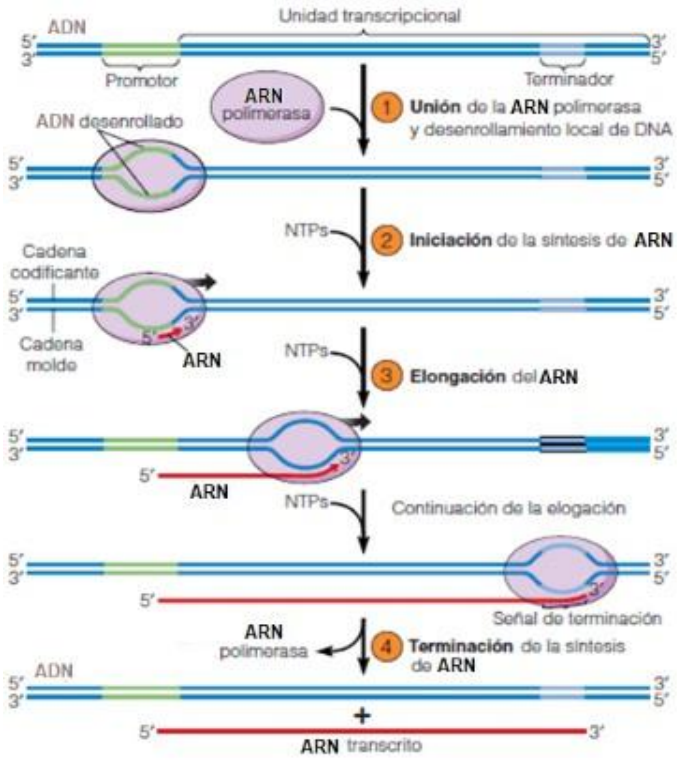


Figura 15. Pasos de la transcripción (NTPs: nucleótidos trifosfato).

La maduración o procesamiento del ARN es diferente para los distintos tipos de ARN, pero ha sido estudiada con más profundidad para el ARN mensajero (ARNm). Incluye el agregado del **casquete, caperuza o capuchón 5'**, la adición de la **cola 3' poliA** (**figura 16**)**,** y el *splicing* o corte y empalme.

En el extremo 5´, al transcripto que está siendo sintetizado por la ARN polimerasa se le agrega un nucleótido modificado (metilguanosina). Este es unido a la cadena por una enzima diferente a la ADN polimerasa y constituye el capuchón o caperuza 5'.

Cuando el transcripto primario es liberado se le agrega una secuencia de nucleótidos de adenina (varios cientos de ellos) en el extremo 3', que se denomina cola poliA. Esta cola poliA no responde a un molde de ADN y es agregada por una enzima diferente a la ARN polimerasa.

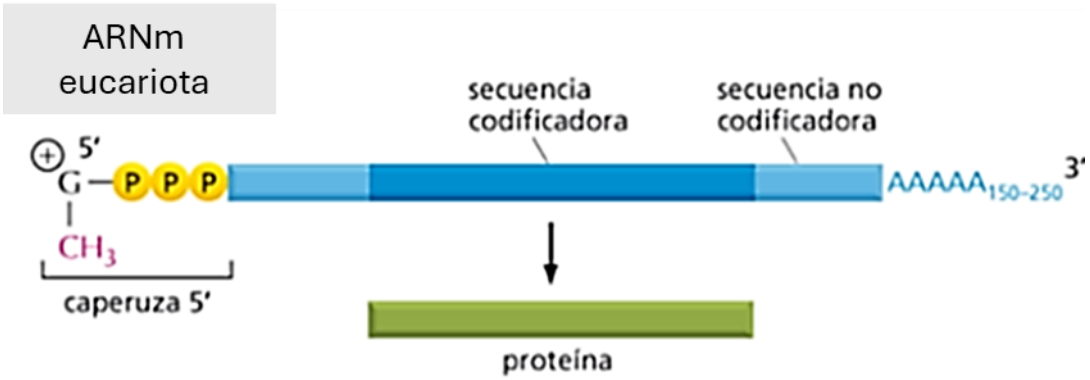


Figura 16. Casquete 5' y cola poli-A 3'.

El tercer mecanismo que forma parte de la maduración o procesamiento es el ***splicing* o corte y empalme**. Consiste en la eliminación de las regiones del transcripto correspondiente a los intrones (**figura 17**). El mecanismo es complejo, pero básicamente consiste en la formación de un lazo con la porción del intrón que es cortado en sus extremos y se libera para ser degradado por nucleasas en el núcleo. Este proceso de *splicing* ocurre en partículas del núcleo formadas por ARN y proteínas que se denominan **espliceosomas**. Los transcriptos que corresponden a los exones se unen entre sí y terminan formando el ARNm que, tras este proceso, ya puede atravesar los poros nucleares hacia el citosol, donde será traducido (**figura 18**).

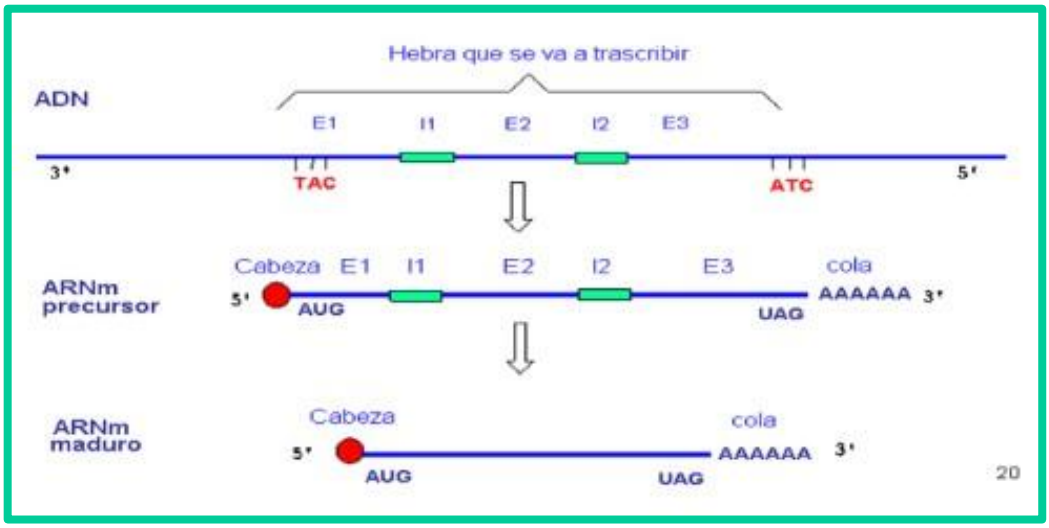


Figura 17. *Splicing* del ARN.

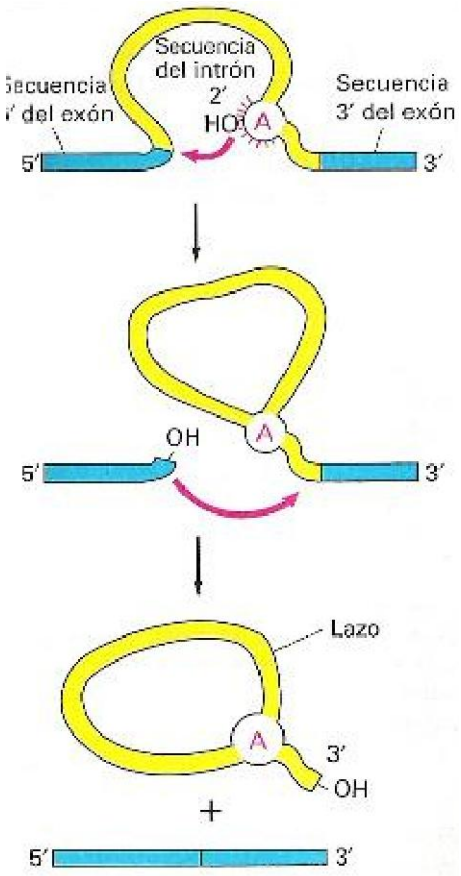


Figura 18. Mecanismo de corte y empalme o *splicing* del ARN.

Como se describió en la APO 4, los ARN formados durante la transcripción son de distintos tipos y poseen funciones muy diferentes (**figura 19**).

Los **ARN mensajeros** (ARNm) portan la información (secuencia de bases) proveniente del ADN y que se traduce como una secuencia de aminoácidos durante la síntesis de proteínas (**traducción**).

Los **ARN ribosómicos** (ARNr) forman parte de los ribosomas que son partículas citoplasmáticas formadas por la unión de varios ARN y proteínas en donde se lleva a cabo la **traducción**. Algunos de los ARNr son **ribozimas**, es decir enzimas no proteicas (la casi totalidad de las enzimas son proteínas), constituidas por ARN catalítico.

Los **ARN de transferencia** (ARNt) transportan los aminoácidos hacia el ARNm en el citosol durante la traducción. Sirven como vínculo (o adaptadores) entre la molécula de ARNm y la cadena creciente de aminoácidos que forman una proteína.

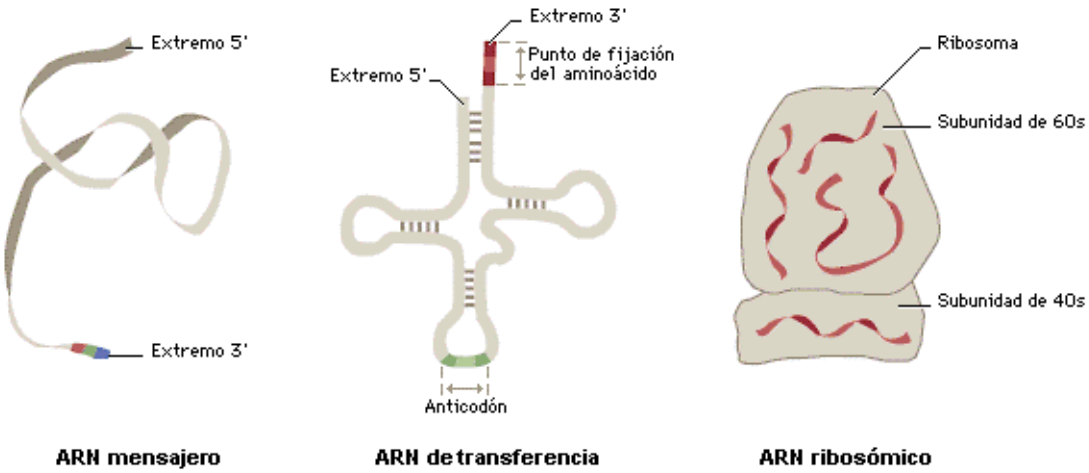


Figura 19. Representación esquemática de algunos de los tipos de ARN.

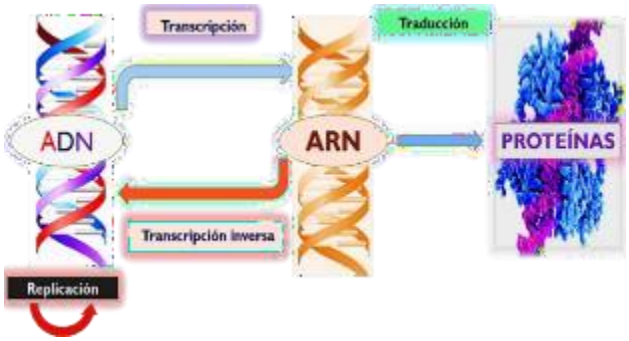
Durante muchos años se describieron solo estos tres tipos de ARN, actualmente se sabe que existen muchas otras variedades: algunos constituyen ribonucleoproteínas más pequeñas que las subunidades ribosómicas, como los ARN que forman parte de la telomerasa, de la partícula de reconocimiento de la señal y de los espliceosomas. Otros ARN como los **ARN de interferencia** (ARNi) son importantes en la regulación de la expresión génica que se describirá posteriormente.

Bibliografía consultada

- Alberts B., et al. Introducción a la Biología Celular. 2021. Buenos Aires Editorial Panamericana. 5° edición
- Becker W., et al. El mundo de la célula. 2015. Madrid: Pearson Educación S.A.
- Cooper G.M. y Hausman R.B. La célula. 2017. Madrid: Marbán. 7° edición.
- De Robertis E.M. y Hib J. Biología Celular y Molecular. 2012. Buenos Aires: Promed
- Lodish et al., Biología Celular y Molecular. 2016. México:Editorial Panamericana 7° edición.

Biología Celular y del Desarrollo

APO 6 — Procesos genéticos II



En la APO 5 estudiamos los procesos de replicación y transcripción. En esta APO continuaremos con los procesos genéticos y describiremos los aspectos más importantes de la ***traducción*** *en células eucariotas, las modificaciones que ocurren en las proteínas tras su síntesis y los aspectos más relevantes de la regulación de la expresión génica. Recordemos que la* ***expresión génica*** *es la conversión de las instrucciones genéticas del* ***ADN*** *hacia el* ***ARN*** *y* ***proteínas****. Esta es muy compleja y tiene diferentes niveles y mecanismos de regulación.*

Contenidos

- *Traducción: activación del aminoácido; iniciación, elongación y terminación; principales enzimas y factores.*
- *Destinos posibles de las proteínas. Modificaciones. Activación proteica y proteólisis.*
- *Concepto funcional de gen. Controles de la expresión génica en eucariotas. Controles transcripcionales, postranscripcionales, traduccionales y postraduccionales.*

Objetivos

- Analizar el proceso de traducción.
- Definir los cambios postraduccionales más frecuentes.
- Caracterizar los puntos de control de la expresión génica
- Establecer relaciones significativas entre el flujo de la información genética y el control de la expresión génica.

Material de lectura — Prof. Claudio G Barbeito

Traducción

Como hemos visto en la APO anterior, durante la **transcripción** el ADN le pasa un "mensaje" al ARN, como una secuencia de bases nitrogenadas, este luego debe ser convertido a una secuencia de aminoácidos durante la **traducción**. Traducir es pasar lo que está escrito o expresado en un idioma a otro. En este caso pasamos de un idioma, el de las bases de los nucleótidos, a otro, el de los aminoácidos de las proteínas; por eso es una **traducción**. En algunos textos encontramos el término traslación como sinónimo de traducción, esto surge del inglés, idioma en que *translate* significa traducir. En nuestro curso usaremos siempre el término traducción.

Al igual que la transcripción, la traducción ocurre mayoritariamente en la **etapa G1** de la **interfase** del ciclo celular, en la que la célula desarrolla sus funciones específicas; en la etapa S esta se reduce especialmente a aquellas proteínas relacionadas con la replicación del ADN y en G2 se traducen las proteínas que intervienen en la mitosis. Durante la fase M no hay ni transcripción (o es mínima) ni traducción. En la traducción intervienen tres tipos de ARN: el **ARNm** que contiene el "mensaje"[11], el **ARNt** que transporta los aminoácidos y el **ARNr** ribosómico que forma parte del ribosoma, un complejo ribonucleoproteico en el que se lleva a cabo el proceso de traducción. Debe aclararse que los ribosomas no son solo un lugar físico en el que ocurre la síntesis de proteínas, sino que también contienen muchas de las enzimas necesarias para el proceso.

[11] Con "mensaje" nos referimos a la secuencia de nucleótidos que luego será traducida a la secuencia de aminoácidos.

Una de las grandes incógnitas en los comienzos de la biología molecular fue descifrar el **código genético**, es decir, la forma en la que las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos codifican las instrucciones para producir una proteína específica. La pregunta era cómo podían traducirse los cuatro tipos distintos de bases (A, T (U), C y G) en los 20 **aminoácidos** (aac.) diferentes que forman a las proteínas. Obviamente que cada base no podía ser equivalente a un aminoácido, pues solo podrían leerse cuatro aminoácidos. Si se consideraran dobletes de bases, las combinaciones posibles serían 4^2=16, tampoco se cubrirían todos los aac. posibles. El **triplete de bases** fue la solución: 4^3=64; sobran combinaciones para cubrir los 20 aac., puede incluso haber más de un triplete que codifiquen para el mismo aminoácido y puede haber tripletes con otras funciones (como indicar el final de la traducción).

Cada **triplete de bases del ARNm** que codifica un determinado aminoácido se denomina **codón**, en la **figura 1** se presentan los codones y el significado de cada uno de ellos: el código genético.

Es frecuente que algunos aac. sean codificados por más de un codón, al no haber una especificidad perfecta se dice entonces que el código está **degenerado** y es **redundante**. En general, los tripletes que codifican para el mismo aac. solo difieren en la última base, por ejemplo, ACG, ACA, ACU y ACC codifican treonina. Los aac. codificados por varios tripletes suelen ser los más abundantes en las proteínas. Por otra parte, los tripletes **UGA, UAA y UAG** no codifican aac sino **detención** de la síntesis. El código genético es **universal**, en realidad casi universal, porque excepto unas pocas excepciones en las que hay ligeras variantes como en algunos organismos unicelulares y en las mitocondrias, el significado de los codones es siempre el mismo: por ejemplo, CCA significará prolina en un perro, en una mosca, en un caracol y en un ombú. Otra característica del código es que **no hay solapamientos** se lee un codón y luego el siguiente sin que compartan nucleótidos.

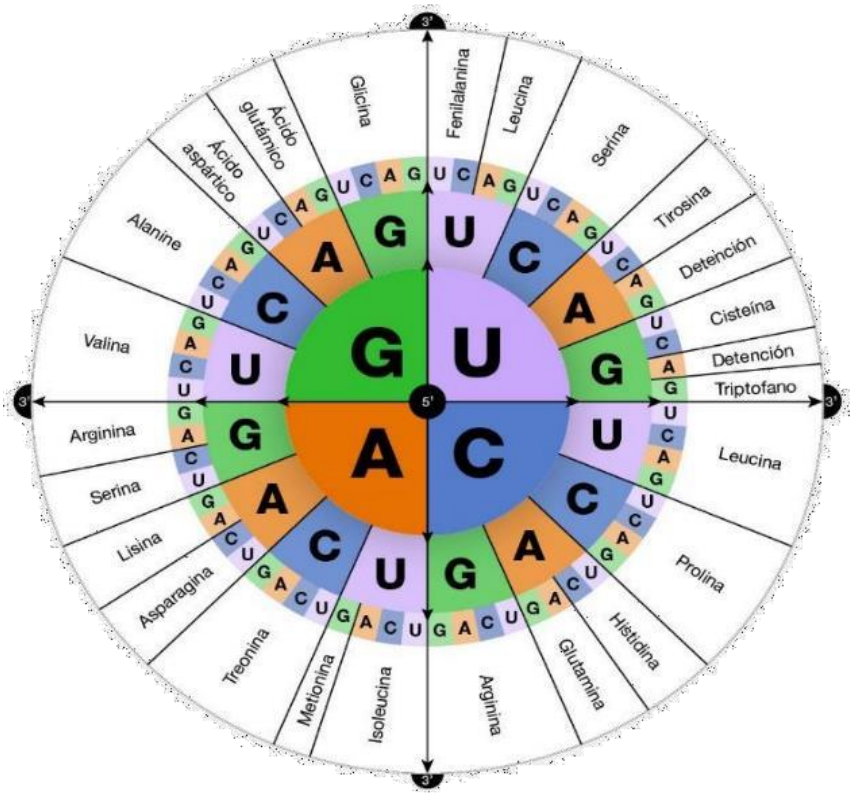


Figura 1. Código genético. En el centro y en colores se representan los tripletes de bases (codones) y afuera los aminoácidos que codifican. Se muestra como algunos aminoácidos son codificados por varios codones y otros codones indican la terminación de la síntesis.

¿Pero quiénes permiten esa traducción? Hace falta un intermediario que sea capaz de interpretar el mensaje que contiene cada codón y a partir de eso colocar el aac, correcto en la cadena naciente de proteínas. Esos intermediarios son los **ARN de transferencia** (ARNt).

El ARNt es una molécula con una estructura tridimensional muy compleja que, para simplificarla y facilitar su interpretación, se la representa como una hoja de trébol (**figura 2**). Recordemos que los ARN tienen una sola cadena, pero esta cadena puede formar bucles o giros al unirse las bases

complementarias de la misma cadena. De estos bucles, encontramos el D, el T¥CG (estos bucles reciben los nombres por presentar algunos nucleótidos no frecuentes, con bases diferentes a A, U, C y G), el variable y, el que más nos interesa, el bucle **anticodón**. En el bucle anticodón está el anticodón que es el triplete de bases complementario al codón. Por otra parte, la cadena del ARNt, como toda cadena polinucleotídica, tiene un extremo 5´ y un extremo 3´, en el último hay siempre una secuencia CCA que es la aceptora del aac.

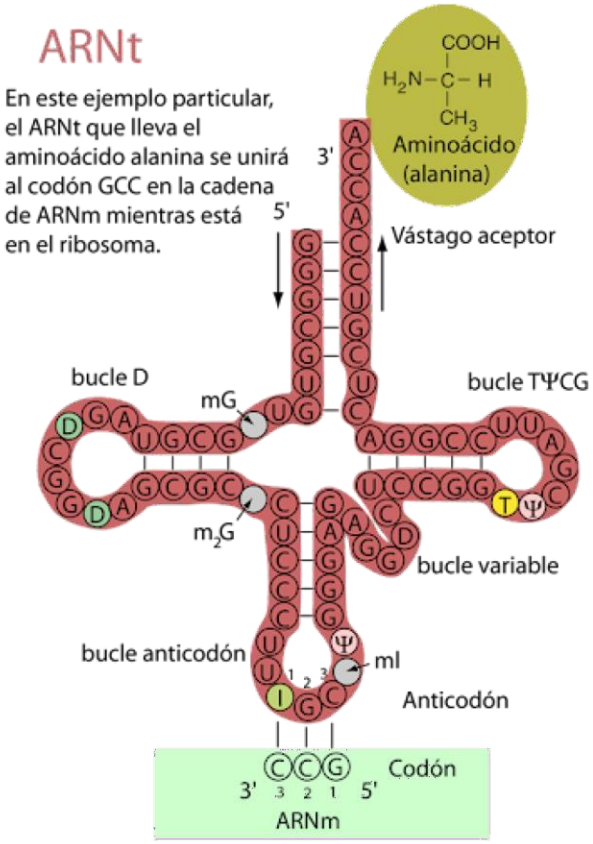


Figura 2. Estructura esquemática del ARNt. Se observan los distintos bucles y la unión del aceptor con el aminoácido correspondiente y del anticodón con el codón.

Pero nos puede surgir una nueva duda: ¿por qué si todos los ARNt tienen la misma secuencia en el aceptor reconocen aac. diferentes? La respuesta está en las enzimas **aminoacil-ARNt sintetasas**, que son las que catalizan la unión entre los ARNt y los aminoácidos. Existen 20 enzimas diferentes, cada una reconoce un aac. específico y lo une al ARNt que contiene el anticodón correspondiente (**figura 3**). La unión que catalizan las aminoacil-ARNt sintetasas es una unión de alta energía y por ese motivo al proceso de unión también se lo denomina **activación**.

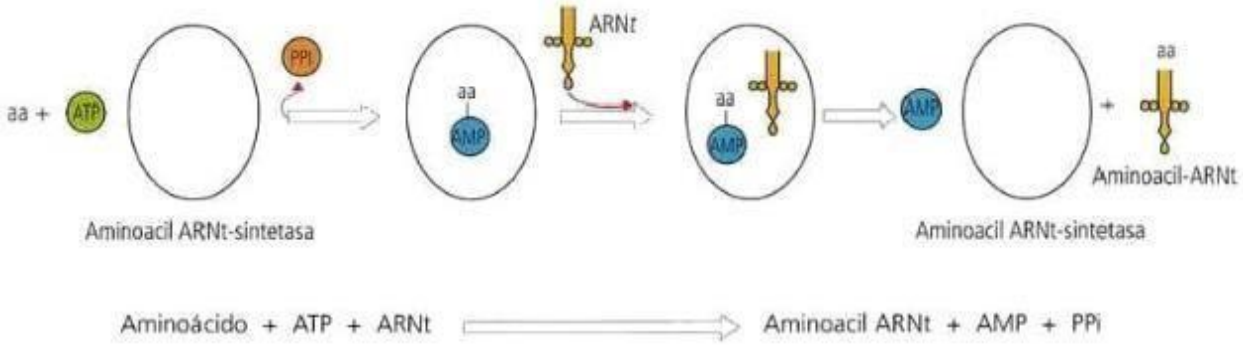


Figura 3. Esquema del mecanismo de incorporación de un áminoácido por la Aminoacil ARNt sintetasa.

Los **ribosomas** son organelas no membranosas que constituyen el sitio donde se sintetizan las proteínas. Los ribosomas están compuestos por dos subunidades: mayor y menor. Ambas se forman por

la unión de distintos ARN ribosómicos y proteínas. Las subunidades se miden por sus coeficientes de sedimentación (relacionadas con la velocidad en que precipitan cuando se centrifugan). Este coeficiente se representa con la letra S (de unidades Svedberg), la subunidad mayor sedimenta más rápido y tiene 60S, mientras que la menor tiene 40S. Los coeficientes de sedimentación no son aditivos y, por lo tanto, el ribosoma en su conjunto tiene 80S (**figura 4**).

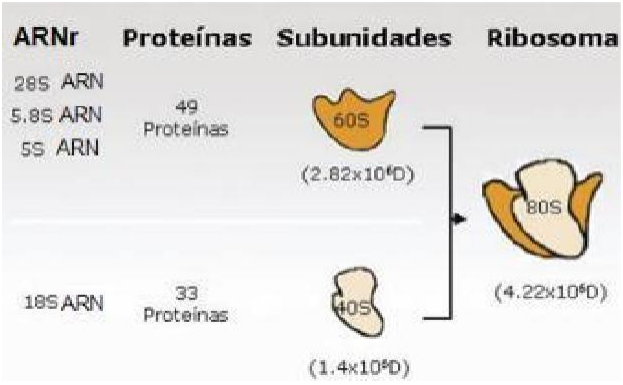


Figura 4. Ribosoma de una célula eucariota. Se muestran de manera ilustrativa los distintos ARNr que componen a cada subunidad y el número de proteínas. Además, se señala el coeficiente de sedimentación, en unidades S y la masa en dáltones (D) de cada subunidad y del ribosoma en su conjunto; se puede apreciar que las masas son aditivas pero los coeficientes de sedimentación no.

Cada célula tiene gran cantidad de ribosomas, muchos libres, otros adheridos a la membrana nuclear externa o al retículo endoplásmico rugoso. En ocasiones pueden hallarse numerosos ribosomas unidos entre sí por una molécula de ARNm formando **polisomas** o **polirribosomas** (**figura 5**). En estos polirribosomas se sintetizan varias moléculas de proteína a la vez, porque los distintos ribosomas que los forman “leen” diferentes partes de un mismo ARNm. Por ejemplo, mientras que en un extremo del polirribosoma se está iniciando la síntesis de una molécula de proteína, en el opuesto se esta terminando.

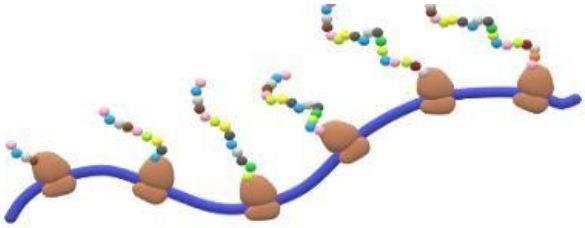


Figura 5. Polirribosomas. La estructura filamentosa azul representa la cadena de ARNm; en marrón, los cuerpos más o menos esféricos, son los ribosomas adheridos a él. Los filamentos que salen de cada ribosoma son los péptidos precursores de las proteínas.

Los ribosomas, como tales, no existen cuando no se encuentran participando de la traducción; en inactividad sus dos subunidades están separadas. Los ribosomas contienen enzimas que intervienen en la síntesis proteica (algunas son enzimas formadas por ARN, las que se denominan ribozimas) y además contienen tres sitios distintos para unión de los ARNt: los sitios A (de aminoácido), P (de péptido) y E (de *exit*, salida en inglés). Estos sitios se representan en la **figura 6.**

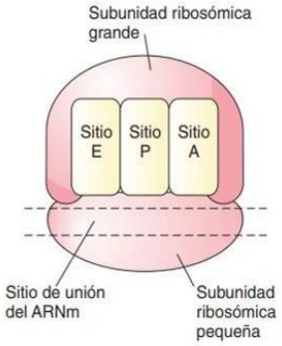


Figura 6. Esquema de un ribosoma con los sitios de unión a los ARNt

Tanto la iniciación, como la elongación y la terminación de la traducción requieren de **factores proteicos** (que se denominan según la etapa en la que intervienen) y un nucleótido trifosfato, **guanosintrifosfato o GTP**, como fuente de energía. El ARNm se traduce desde el extremo 5' y la proteína siempre comienza a sintetizarse desde el que será su extremo aminoterminal (el que tiene el grupo amino libre sin unión peptídica) y termina en el extremo carboxiterminal.

Presentados los principales actores intervinientes, a continuación, se describen las **etapas** de la traducción.

La etapa de **iniciación** (**figura 7**) comienza cuando la subunidad menor del ribosoma se une por su sitio P a un ARNt iniciador (unido al aac. metionina que es el que siempre inicia la traducción) y a proteínas específicas denominadas factores de iniciación. Recordemos que la unión del ARNt al aac. es catalizada por la aminoacil-ARNt sintetasa. Debe señalarse que este es el único momento en que un ARNt con un solo aminoácido unido se ubica en el sitio P y no lo hace en el A: Este complejo subunidad menor-factores de iniciación-ARNt iniciador se une al extremo 5' de un ARNm, al que reconoce por el capuchón, y desde allí comienza a recorrer al ARNm hasta llegar a un **codón AUG**, que codifica para el aminoácido metionina y, a la vez, es codón de iniciación. Allí se produce la unión entre el anticodón del ARNt y el codón del ARNm. Una vez producida esta unión, se une la subunidad mayor del ribosoma y se separan los factores de iniciación. Inmediatamente, llega el segundo aac. junto con su ARNt al sitio A. Cual sea ese aac dependerá del codón que se encuentra al lado del de iniciación. Catalizada por una ribozima, la **peptidiltransferasa** del ribosoma, se realiza la **unión peptídica** entre ambos aminoácidos y se forma un dipéptido. El primer ARNt se separa del dipéptido y pasa del sitio P al sitio E a partir del cual sale hacia el citosol. El segundo ARNt, el que está unido al dipéptido pasa del sitio A al sitio P y culmina la iniciación.

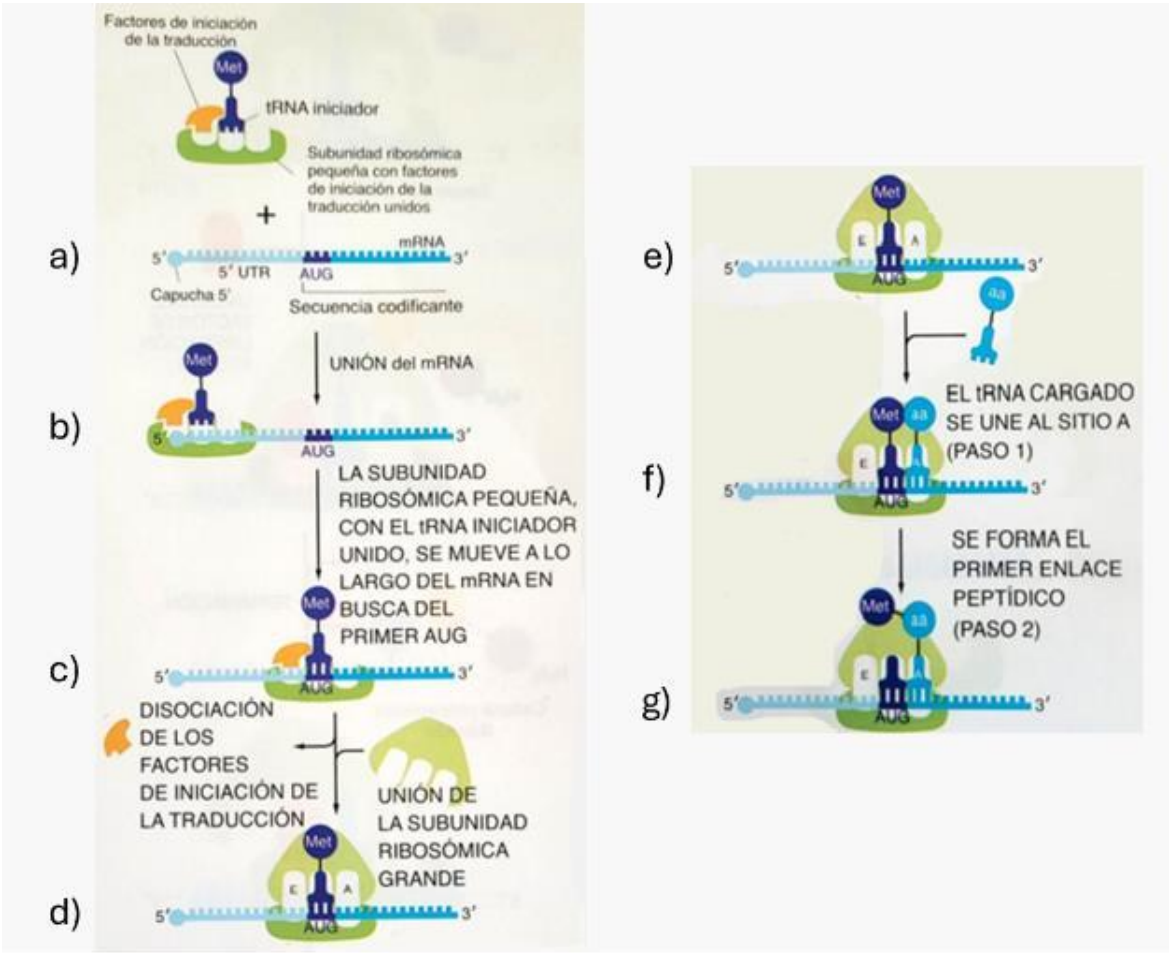


Figura 7. Iniciación de la traducción.

Luego comienza la **elongación**, en la que se continúan agregando aminoácidos al péptido en formación. Recordemos que en el sitio P se encuentra un ARNt unido a un dipéptido; llega entonces al sitio A el ARNt que con su anticodón lee al codón siguiente; se produce la unión del aac. transportado al péptido en formación; el ARNt que está en el sitio P se separa del péptido y se ubica en el sitio E para salir. El ANRt que está unido al péptido pasa al sitio P y el sitio A es ocupado por un nuevo ARNt unido a un aac. Cuando se han agregado una gran cantidad de aac., a ese péptido lo podemos denominar cadena polipeptídica. El alargamiento de la cadena polipeptídica ocurre porque este proceso se repite hasta que se llega a un codón de terminación. Estas uniones son catalizadas por la ribozima peptidiltransferasa que utiliza la energía liberada cuando el ARNt descarga los aac. a los que está unido. Para la elongación son necesarias proteínas denominadas factores de elongación. Es importante destacar que lo que se mueve para que ocurra la lectura de los codones no es el ARNm sino el ribosoma (**figura 8**).

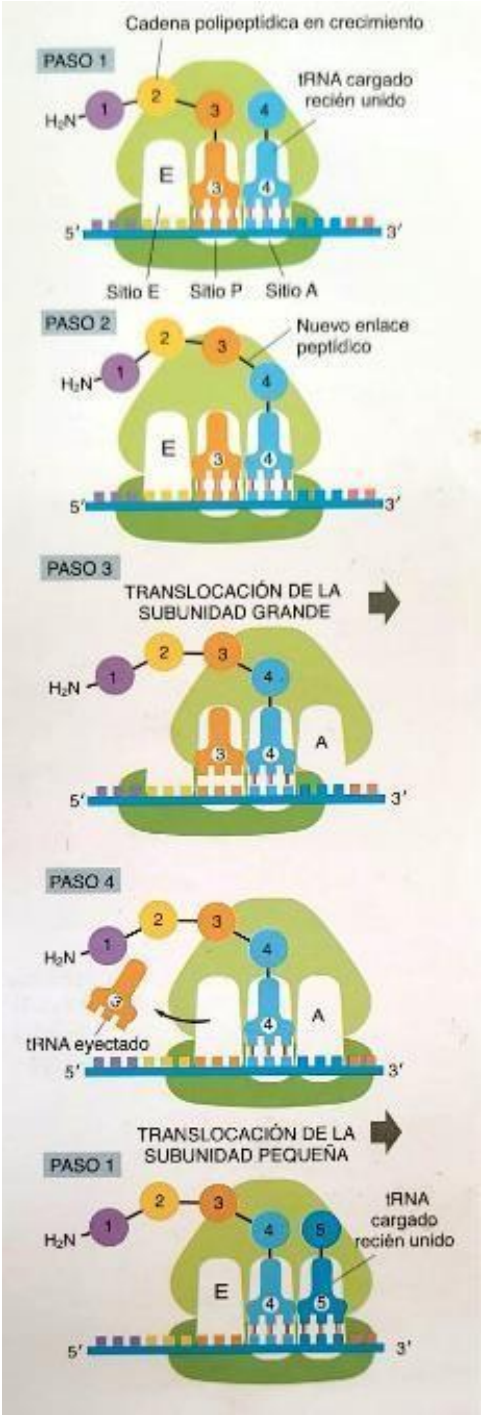


Figura 8. Elongación.

La **terminación** de la traducción (**figura 9**) comienza cuando el sitio A contiene un codón de terminación. Estos codones de terminación no reconocen a ningún ARNt, porque no existe ninguno con el anticodón correspondiente, pero en cambio se unen a proteínas denominadas factores de liberación o de terminación. Cuando el factor de liberación se une al ARNm se produce la separación de la cadena polipeptídica del ARNt que está en el sitio P y posteriormente se liberan el ARNt y el factor del ARNm y se separan las subunidades ribosómicas que estarán listas para sintetizar una nueva cadena polipeptídica (que podrá ser la misma o una diferente).

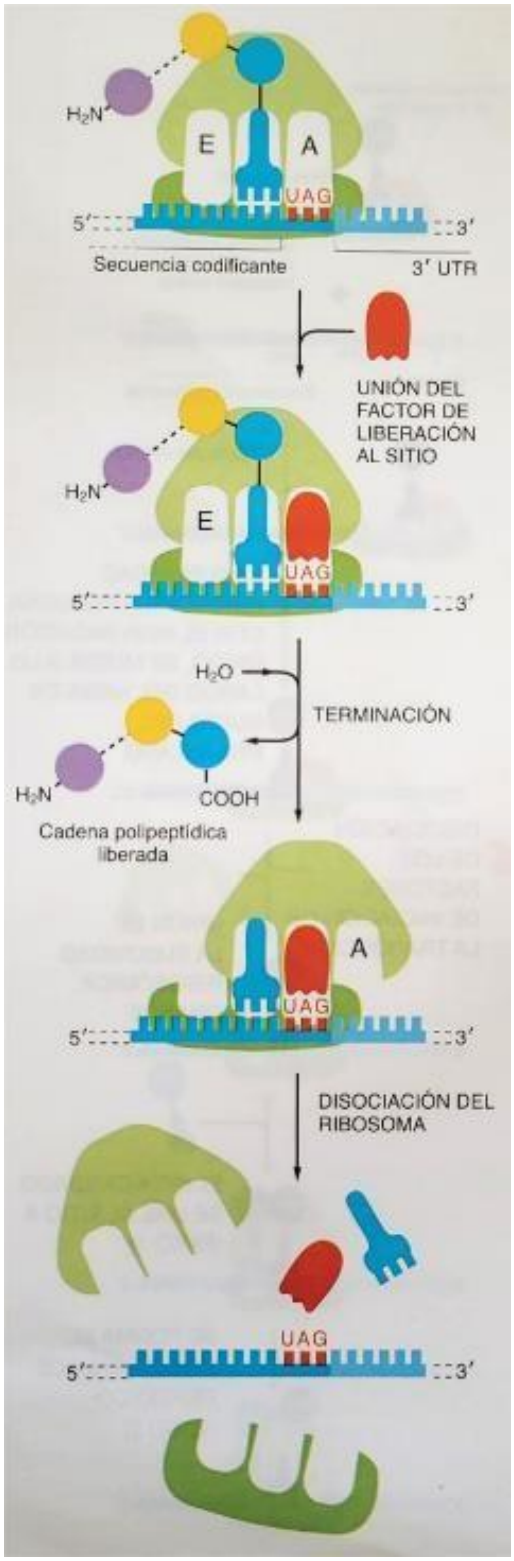


Figura 9. Terminación.

La cadena polipeptídica formada no es la proteína definitiva. En primer lugar, muchas cadenas polipeptídicas recién sintetizadas contienen segmentos, por lo general iniciales, que se denominan **péptidos señal.** Estas señales sirven para que la molécula alcance su destino. El primer péptido señal descubierto fue el que hace que el ribosoma que está sintetizando la cadena sea transportado al retículo endoplásmico rugoso, pero otros determinan que las cadenas polipeptídicas vayan a los peroxisomas, o a las distintas membranas o la matriz mitocondrial. Este péptido señal luego es eliminado de la cadena polipeptídica cuando ésta alcance su destino. En la **figura 10** se muestra un esquema de una cadena polipeptídica con el péptido señal, la proteína final (en ocasiones es una proproteína) y la zona de corte.

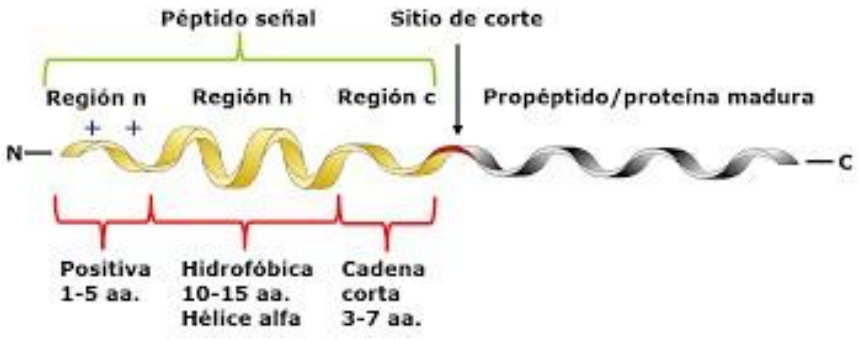
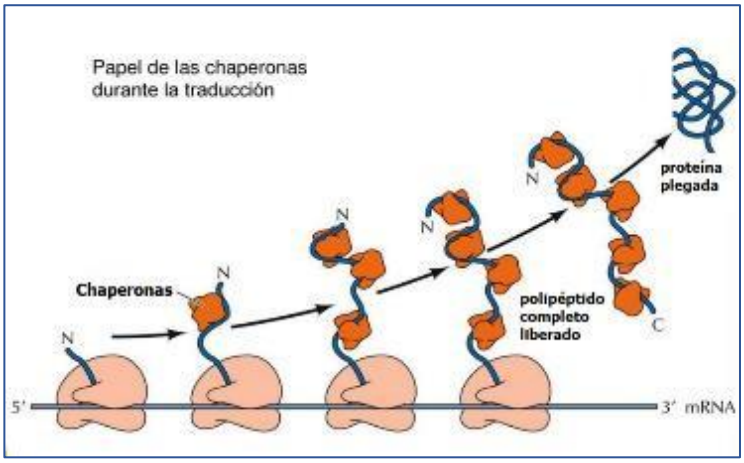


Figura 10. Péptido señal

Recordemos que las proteínas deben plegarse para tomar una disposición espacial adecuada y adquirir su estructura secundaria, terciaria y cuaternaria. Mas allá de que parte de estas estructuras se adquieren porque las moléculas tienden espontáneamente a tomar su conformación menos costosa energéticamente, existen proteínas que se encargan de colaborar con el plegamiento de otras proteínas, son las **chaperonas.** Algunas chaperonas actúan durante la traducción y otras lo hacen después. Las chaperonas desarrollan sus funciones en el citosol o en el interior de las organelas y, además, pueden corregir errores de plegamiento proteico (**figura 11**). Existen distintos tipos de chaperonas, la mayoría pertenecen a las familias que por su peso molecular se denominan Hsp70 y Hsp60. Los errores en el plegamiento proteico son la base de numerosas enfermedades, entre ellas las encefalopatías espongiformes



de las que la más conocida es la enfermedad de la vaca loca.

Figura 11. Acción de las chaperonas durante y después de la traducción

Luego de la traducción pueden ocurrir diferentes cambios. Algunos cambios postraduccionales son: dimerización u oligomerización, glicosilación, unión a lípidos, fragmentación (proteólisis), formación de puentes disulfuro, hidroxilación, metilación, acetilación, etc.

Algunas proteínas son **diméricas** u **oligoméricas** y las cadenas que las forman deben unirse luego de la traducción. Por ejemplo, los factores de transcripción son dímeros y la hemoglobina está formada por cuatro cadenas polipeptídicas.

La **glicosilación** consiste en el agregado de glúcidos (en general mono u oligosacáridos). La glicosilación de las proteínas suele variar por diversos factores fisiológicos (ejemplo edad o sexo) o patológicos. Ocurre en organelas membranosas, por lo que se retomará más adelante. Solamente mencionaremos aquí que la glicosilación puede modificar la función de una proteína, o determinar que se ancle en la membrana o se libere de la célula.

Algunas proteínas se unen a lípidos de membrana y en algunos casos forman parte de las balsas de lípidos; además la unión de las proteínas a lípidos puede ser importante para el transporte de los lípidos (no solubles en agua) en la sangre.

En muchos casos, tras la separación del péptido señal ya no se modifica la secuencia de aminoácidos; sin embargo, en ocasiones esa cadena polipeptídica es un propéptido del cual pueden formarse una o más proteínas. Por ejemplo, la insulina se sintetiza en una cadena en común con otra proteína de la que debe separarse antes de ser liberada. Así la proteína formada tiene su estructura primaria (secuencia de aminoácidos) definitiva. Además, en algunas proteínas como la insulina ocurre otro cambio que consiste en la formación de puentes disulfuro entre dos aac. azufrados (cisteínas) (**figura 12**).

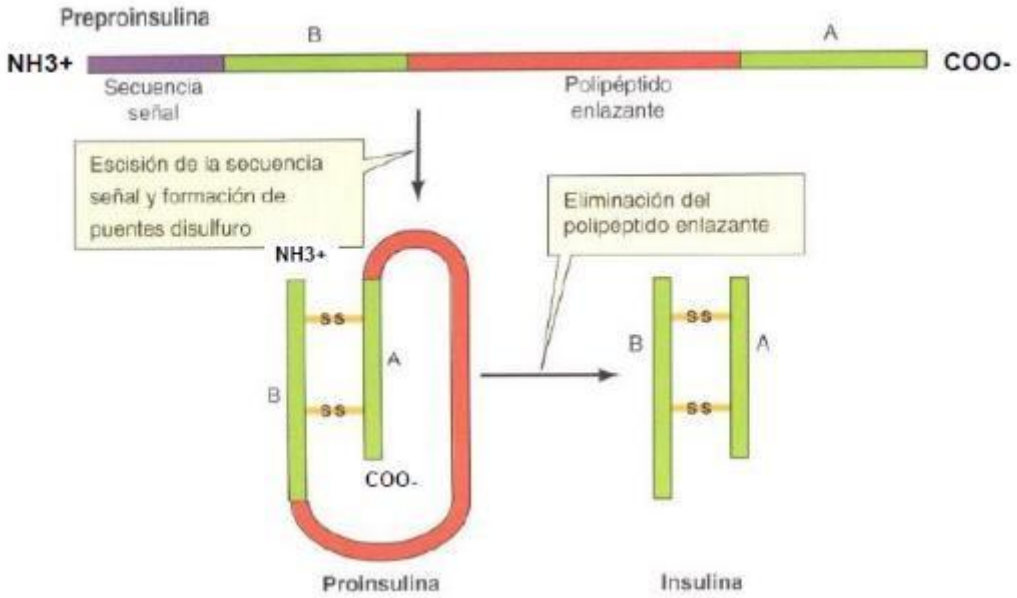


Figura 12. Proteólisis y formación de puentes disulfuro en la insulina.

En los aminoácidos individuales pueden existir diversos cambios postraduccionales que son indispensables para la formación de la proteína normal; un ejemplo es la hidroxilación de la prolina en la proteína colágeno, sin ese proceso el colágeno es muy frágil, lo que lleva por ejemplo a fracturas y caída de dientes.

Degradación de las proteínas

La degradación de las proteínas ocurre principalmente por dos mecanismos la microautofagia y la degradación en proteasomas. Por estos mecanismos se destruyen proteínas que están en exceso, que están mal plegadas, que están dañadas o que tienen vida media corta.

La microautofagia consiste en la degradación de proteínas individuales en los lisosomas celulares. Los proteasomas son complejos multiproteicos que contienen numerosas enzimas con capacidad para degradar proteínas, es decir, proteasas. Los proteasomas tienen dos porciones reguladoras en los extremos, los casquetes, y una central que es la que posee la actividad proteolítica, el proteasoma propiamente dicho (**figura 13**).

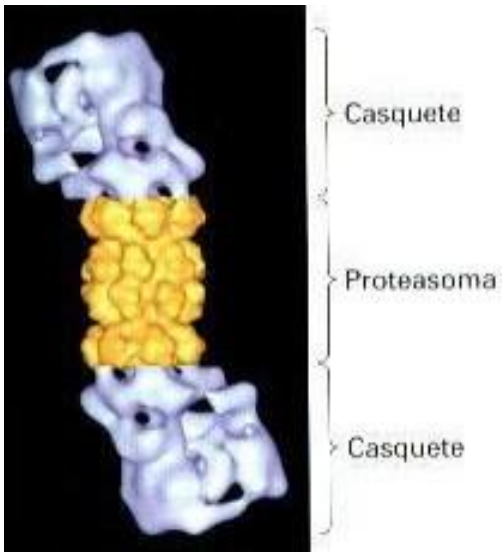


Figura 13. Estructura del proteasoma y sus casquetes.

Las proteínas que van a ser degradadas son reconocidas por una proteína específica la **ubiquitina**, que se une a ellas. Cuando llega a uno de los extremos del casquete la proteína penetra al interior del proteasoma y la ubiquitina se separa para ser reutilizada. En el interior del proteasoma la proteína es degradada en pequeños péptidos que salen por el casquete opuesto a aquel por el que entró y son reutilizados en el citosol, para la síntesis de nuevas proteínas (**figura 14**).

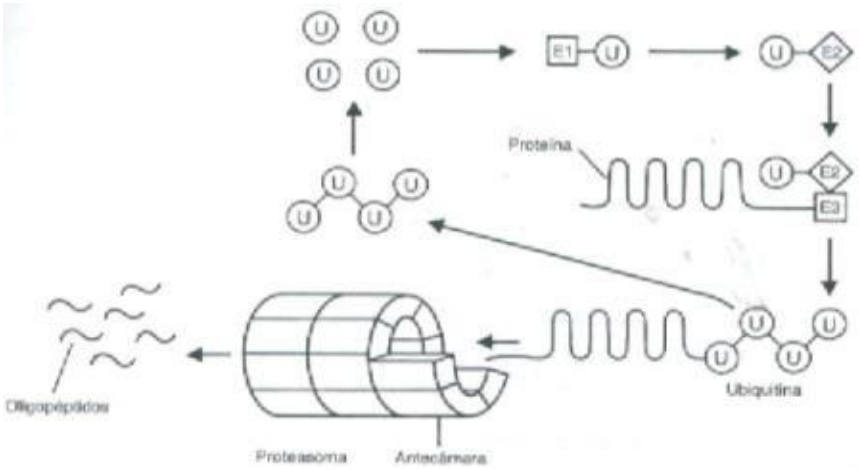


Figura 14. Se muestra la unión de las moléculas de ubiquitina a una proteína mediante distintas enzimas (E1,
E2 y E3). La separación de la ubiquitina, el ingreso de la proteína al casquete (antecámara) y su salida del proteasoma como pequeños péptidos.

Control de la expresión génica

En 1962 el científico inglés John Gurdon realizó un experimento en el que trasplantó el núcleo de un huevo de rana al citoplasma de una célula intestinal de otra cepa de ranas de distinto color. Como resultado obtuvo un renacuajo (en experimentos posteriores llegó a una rana adulta) igual al donante del núcleo (**figura 15**). Este fue el primer experimento en que se logró la **clonación** a partir del núcleo de una célula madura. Todas las clonaciones posteriores son consecuencia de modificaciones de la metodología utilizada por Gurdon. Pero, además, Gurdon demostró que todas las células de un organismo tienen los mismos genes (son excepciones el óvulo, el espermatozoide y algunos glóbulos blancos).

Figura 15. Esquema de uno de los múltiples experimentos de John Gurdon.

En la **figura 16** se muestran esquemas de distintos tipos celulares de un mamífero que, como provienen de un mismo individuo poseen los mismos genes. ¿Pero si tienen los mismos genes por qué son tan distintas entre sí? Lo que ocurre es que la expresión de esos genes es distinta, no todos los genes se transcriben a ARN en todas las células, ni tampoco todos los ARNm originan las mismas proteínas en todas las células. Además, esas proteínas pueden variar cuali y cuantitativamente en los distintos tipos celulares. Algunos genes, por ejemplo, los que codifican para proteínas de la cadena respiratoria, se expresan en todos los tipos celulares (porque si no la célula no podría respirar y se moriría); pero el gen que codifica para la hormona insulina está en todas las células y se expresa únicamente en un tipo celular específico del páncreas.

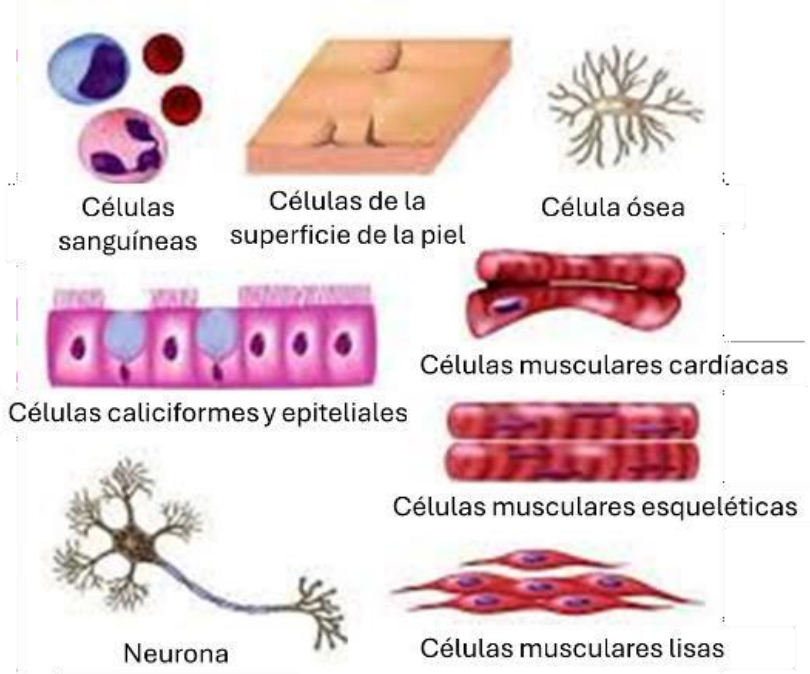


Figura 16. Distintos tipos celulares de un mamífero.

Estas diferencias en la expresión génica son consecuencia de distintos mecanismos que pueden ocurrir en momentos muy diversos. Estos procesos son muy complejos (**figura 17**) y para simplificar podríamos dividirlos en:

- Pretranscripcionales y transcripcionales.
- Postranscripcionales.
- Traduccionales y postraduccionales.

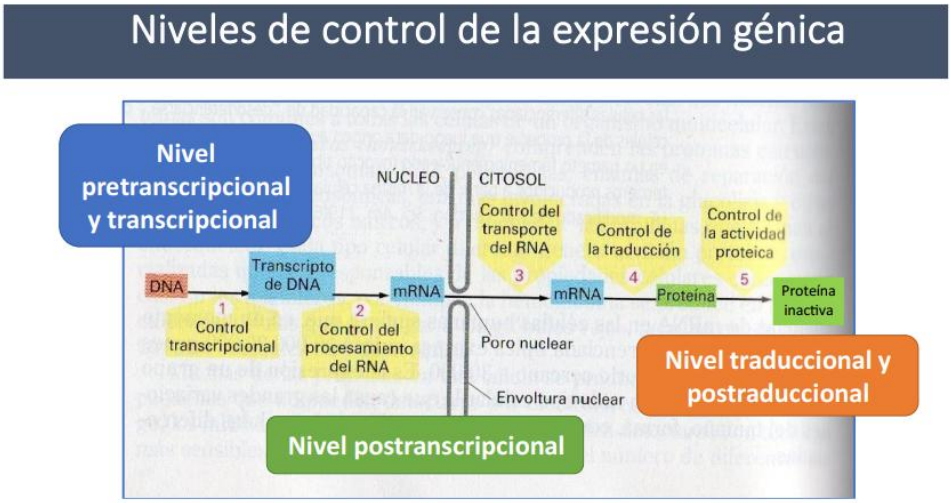


Figura 17. Niveles de control de la expresión génica.

El **nivel pretranscripcional** tiene que ver con las características del ADN y de las proteínas que conforman la cromatina. La mayoría de los mecanismos de regulación a este nivel no están relacionados con cambios en la secuencia de bases del ADN (es decir en el genoma), sino que dependen de otras modificaciones en la molécula de ADN o de las histonas. A este tipo de modificaciones se las denomina **marcas epigenéticas.** Es interesante destacar que muchas de estas marcas epigenéticas son heredadas por las células hijas, cuando la célula que las posee se divide. Las marcas epigenéticas incluyen la metilación de la base citosina y diversas modificaciones en las histonas (ejemplo metilación, acetilación, fosforilación). Estos cambios alteran la condensación de la cromatina. Por ejemplo, la metilación de citosinas y de histonas condensan la cromatina, sabemos que esta cromatina condensada (heterocromatina) no puede transcribirse. En cambio, la acetilación de histonas favorece la transformación en eucromatina (descondensada), transcripcionalmente activa (**figura 18**).

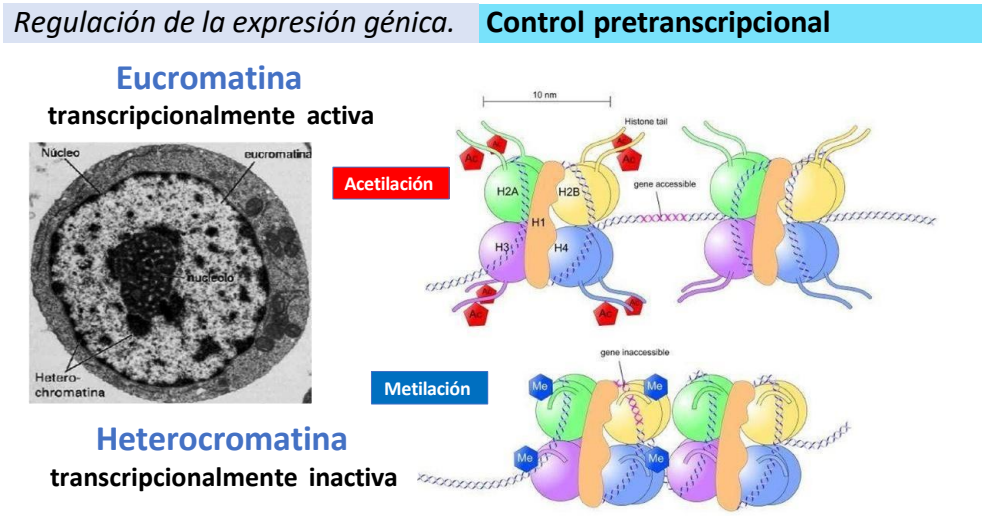
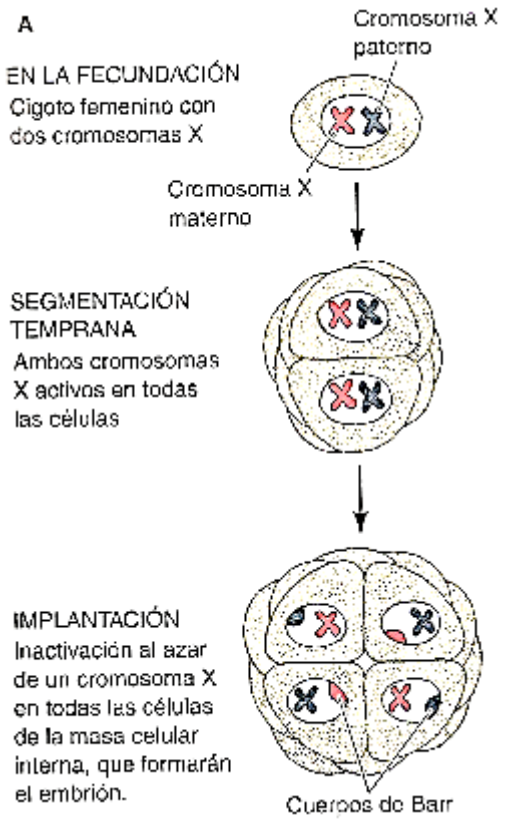


Figura 18. Rol de los cambios en las histonas en la condensación de la cromatina y en el control pretranscripcional.

Dos casos interesantes relacionados con estos cambios epigenéticos son la **inactivación del cromosoma X** y el ***imprinting*** o **impronta génica**. Para entender estos dos procesos debemos recordar que existen cromosomas homólogos, uno proveniente de la madre y el otro del padre. Estos cromosomas homólogos son similares y contienen los mismos lugares (*locus*) para ubicar a los alelos. Los alelos son las formas que puede tener un gen; por ejemplo, un alelo que codifica para un gen que, cuando se expresa, genera color blanco puede tener una forma alternativa que, cuando se expresa, origina color negro (esto es una simplificación para permitir que comprendan el tema antes de estudiar con más detalle la genética en cursos posteriores). Entonces si un cromosoma posee un *locus* con el gen relacionado con el color blanco, en el homólogo el mismo *locus* podrá estar ocupado por el mismo alelo (el de color blanco) o el alternativo (el de color negro). En el caso de los cromosomas sexuales, en el macho existe un solo cromosoma X y en la hembra dos, lo que implica que en las células de las hembras uno de los cromosomas X se condense, especialmente por metilación de bases. Esto es porque un solo alelo, como tiene el macho, el animal puede vivir). Esta condensación se da al azar en las células del embrión temprano (**figura 19**) y se mantiene en las células que se originan de cada una de ellas. El cromosoma X condensando forma una estructura heterocromática visible en el núcleo de algunas células: el corpúsculo de Barr. Un mecanismo relacionado es el de *imprinting*, en la mayoría de los genes en los que es suficiente la expresión de un solo alelo, el del otro cromosoma se inactiva; esta inactivación es al azar, excepto en un



pequeño número de genes en los que siempre se expresa el alelo materno o el paterno, según el caso.

Figura 19. Inactivación del cromosoma X en una hembra de mamífero durante el desarrollo embrionario temprano.

En el **nivel transcripcional** es muy importante la acción de los factores de transcripción específicos que, recordemos, se unen a las porciones reguladoras de los genes y favorecen o dificultan la unión de la ARNpolimerasa, la enzima que inicia la transcripción. Estos factores de transcripción específicos son diferentes según el tipo celular y, en consecuencia, favorecen o inhiben la transcripción según el tipo celular. En la **figura 20** se muestra el ejemplo de la proteína albúmina, producida en grandes cantidades por las células del hígado, pero que tiene una

producción casi nula en el cerebro.

Regulación de la expresión **Control transcripcional**

Modelo combinatorio de expresión

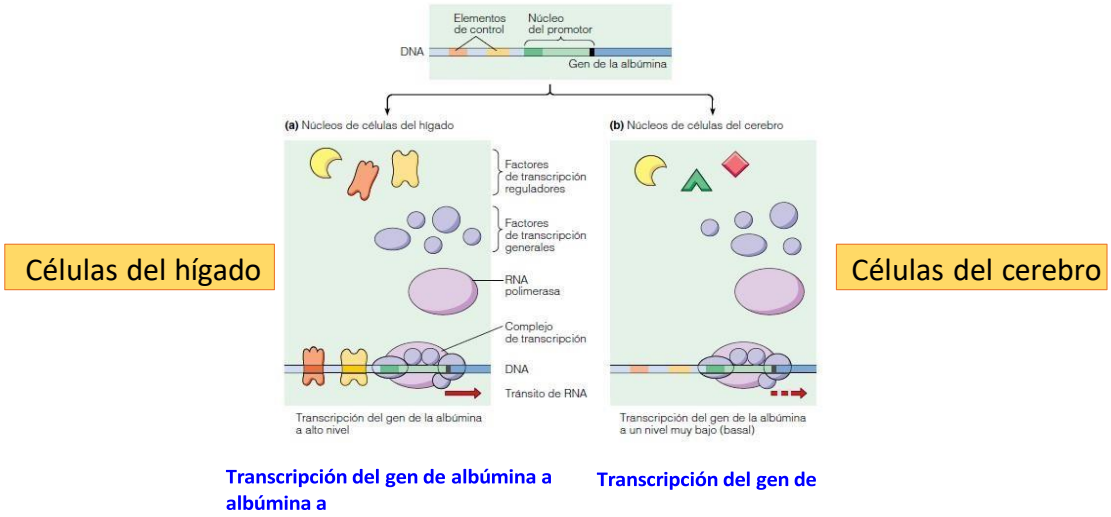


Figura 20. Diferencias en los niveles de transcripción generadas por la diferencia de los factores de transcripción específicos en dos tipos celulares diferentes. Arriba se muestran los elementos reguladores (de control) del gen con colores que se relacionan con los factores de transcripción de las figuras de abajo, nótese que en el caso del cerebro no existen factores de transcripción específicos que se unan a los reguladores del gen.

Los dos **mecanismos prostranscripcionales** más importantes son los ARN reguladores y el *splicing* o corte y empalme alternativo.

Los ARN reguladores son de diversos tipos, entre ellos los ARN de interferencia. Estos son segmentos no codificantes de ARN que, por lo general, tienen la secuencia complementaria de un segmento del ARNm y se unen al él. Esta unión puede generar la inhibición de la traducción o estimular la degradación de ese ARN, que en ese momento es de doble cadena. En los últimos años se encontró que algunos ARN de este tipo pueden pasar de célula madre a célula hija y que también pueden salir de la célula en el interior de vesículas extracelulares y ser captados por otras células, regulando así la actividad génica de estas últimas. El *splicing alternativo* se refiere a las diferencias en el procesamiento que existe en distintos tipos celulares. En ciertos tipos celulares algunos exones permanecen en el transcripto y en otros tipos los mismos exones son eliminados. En la **figura 21** se observa un gen con 4 exones (1, 2, 3 y 4). En ambos tipos celulares solamente se comportan como exones el 1 y el 4; en un tipo celular el 3 y en el otro el 2 son eliminados como si fueran intrones. En algunos casos en los que existen muchos exones distintos, un mismo ARNm puede codificar para ¡miles! de proteínas diferentes.

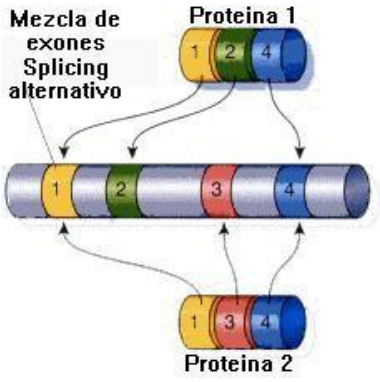


Figura 21. *Splicing* alternativo.

A **nivel traduccional** existen distintos mecanismos, algunos tienen que ver con la vida media del ARNm, obviamente si permanece más tiempo se traducirá más veces. La longitud de la cola poliA puede estar relacionada con la velocidad de degradación del ARNm. También existen proteínas represoras que se unen a ciertos segmentos del ARNm e impiden que la traducción continúe o puede ocurrir la activación o desactivación de los factores proteicos que intervienen en la traducción por fosforilación y desfosforilación (ver más adelante).

En cuanto al **nivel postraduccional**, existen muchos mecanismos que ya fueron explicados, por ejemplo, la glicosilación puede ser un mecanismo de regulación, al igual que el incremento o la disminución de los niveles de degradación proteica. Pero existen mecanismos que intervienen en que una proteína cambie de forma inactiva a forma activa y viceversa. Estos mecanismos suelen ser rápidos y permiten, por ejemplo, que algunas proteínas no deban degradarse y volver a sintetizarse en diversos momentos del ciclo celular. Un mecanismo muy importante es la **fosforilación** (agregado de fosfatos) catalizada por enzimas denominadas quinasas y la defosforilación catalizada por fosfatasas (**figura 22**).

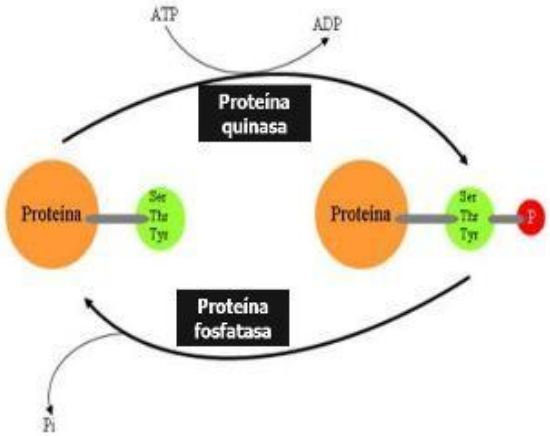


Figura 22. Fosforilación y desfosforilación de proteínas.

En otros casos, la unión a pequeñas moléculas, a otras cadenas peptídicas o a iones como el calcio, pueden determinar que la proteína cambie de forma activa a inactiva y viceversa.

Bibliografía consultada

- Alberts B., et al. Introducción a la Biología Celular. 2021. Buenos Aires Editorial Panamericana. 5° edición
- Becker W., et al. El mundo de la célula. 2015. Madrid: Pearson Educación S.A.
- Cooper G.M. y Hausman R.B. La célula. 2017. Madrid: Marbán. 7° edición.
- De Robertis E.M. y Hib J. Biología Celular y Molecular. 2012. Buenos Aires: Promed
- Lodish et al., Biología Celular y Molecular. 2016. México:Editorial Panamericana 7° edición.